

PLASMAHISTAMINKONZENTRATIONEN
IM RECHTEN VORHOF
UND IN DER VENA PULMONALIS
NACH BOLUSINJEKTION HOHER
UND MITTLERER HEPARINDOSEN
BEI CARDIO-CHIRURGISCHEN
PATIENTEN SOWIE IN VITRO
NACH KONTAKT VON MENSCHLICHEM
BLUT MIT HEPARIN

Ralf Weigand

Disbui. München

1988

THE

PROCEEDINGS OF THE

ANNUAL MEETING OF THE

AMERICAN SOCIETY OF
CLIMATE AND
ATMOSPHERIC
SCIENCE

1964

AT THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

AT PASADENA, CALIFORNIA

DECEMBER 14-18, 1964

EDITED BY

JOHN G. KIRBY

AND

WILLIAM



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0076

Aus dem
Anaesthesiologischen Institut der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. K. Peter

PLASMAHISTAMINKONZENTRATIONEN IM RECHTEN VORHOF UND IN
DER VENA PULMONALIS NACH BOLUSINJEKTION HOHER UND MITT-
LERER HEPARINDOSEN BEI CARDIO-CHIRURGISCHEN PATIENTEN
SOWIE IN VITRO NACH KONTAKT VON MENSCHLICHEM BLUT MIT
HEPARIN

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
RALF WEIGAND
aus München
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. N. Franke
Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter
Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. M. Adt
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 21.1.1988

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Historische Anmerkungen.....	1
1.2.	Chemie und Vorkommen von Heparin.....	2
1.3.	Physiologische Wirkungen von Heparin.....	5
1.3.1.	Heparin und Mastzellmediatoren.....	5
1.3.2.	Heparin und Blutgerinnung.....	6
1.3.3.	Heparin und Immunsystem.....	7
1.3.4.	Heparin und Lipämieklärung.....	8
1.4.	Erwünschte Wirkungen bei der therapeutischen Anwendung von Heparin.....	9
1.4.1.	Gerinnungshemmung.....	9
1.4.1.1.	Venöse Thrombose und arterielle Embolie....	9
1.4.1.2.	Low-Dose Thromboembolie-Prophylaxe.....	10
1.4.1.3.	Extrakorporale Zirkulation.....	10
1.4.1.4.	Lokale Anwendung.....	11
1.4.2.	Wirkungen außerhalb des Gerinnungssystems..	11
1.5.	Unerwünschte Wirkungen bei der therapeutischen Anwendung von Heparin.....	12
1.5.1.	Allgemeinerscheinungen und Hypersensitivitätsreaktionen.....	12
1.5.2.	Spezielle hämodynamische und permeabilisierende Effekte.....	14
1.5.3.	Thrombocytopenie.....	15
1.5.4.	Osteoporose.....	16
1.5.5.	Erhöhung von Transaminasen und freien Fettsäuren.....	17
1.6.	Zweck der Studie.....	18

2.	Material und Methodik.....	19
2.1.	Auswahl der Patienten.....	19
2.2.	Versuchsanordnung und -durchführung.....	20
2.2.1.	Prämedikation, Einleitung und Führung der Narkose.....	20
2.2.2.	Heparinapplikation und Blutprobenentnah- me bei vier Versuchsgruppen.....	22
2.2.2.1.	Gruppe 1).....	22
2.2.2.2.	Gruppe 2).....	22
2.2.2.3.	Gruppe 3).....	23
2.2.2.4.	Gruppe 4).....	24
2.2.3.	Behandlung der Proben und Histaminbe- stimmung.....	25
2.2.4.	Statistische Auswertung.....	26
3.	Ergebnisse.....	27
3.1.	Erläuterungen zu den Tabellen 3 bis 6 und den Abbildungen 3 bis 6.....	27
3.2.	Veränderungen der Plasmahistaminkonzen- tration nach Heparinapplikation bei den vier Versuchsgruppen.....	28
3.2.1.	Gruppe 1).....	28
3.2.2.	Gruppe 2).....	29
3.2.3.	Gruppe 3).....	29
3.2.4.	Gruppe 4).....	30
3.3.	Abbildungen und Tabellen.....	32

4.	Diskussion.....	40
4.1.	Anstieg der Plasmahistaminspiegel nach Heparingabe.....	40
4.1.1.	Ausmaß der Histaminfreisetzung.....	40
4.1.2.	Mögliche Ursachen für den Anstieg der Plasma- histaminkonzentration.....	42
4.1.2.1.	Freisetzung von endogenem Histamin.....	43
4.1.2.2.	Zufuhr von exogenem Histamin.....	48
4.2.	Häodynamische Veränderungen nach Hepa- ringabe als Folge der Histaminfreisetzung?..	50
4.2.1.	Erklärungen anderer Autoren.....	50
4.2.2.	Kreislauffeffekte des Histamins.....	52
4.3.	Schlußfolgerungen.....	55
5.	Zusammenfassung.....	57
6.	Danksagungen.....	58
7.	Literaturverzeichnis.....	60
8.	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen....	79
9.	Lebenslauf.....	80

1. EINLEITUNG

1.1. Historische Anmerkungen

Die Geschichte des Heparins beginnt im Jahre 1880 mit der Veröffentlichung einer Arbeit "Über Peptone und ihre physiologischen Funktionen" durch SCHMIDT-MÜLHEIM von der Tierärztlichen Hochschule Hannover, in der dieser über die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit von Hundebut nach i. v.-Injektion eines Peptons berichtet (102).

In der Folgezeit setzten französische Physiologen diese Forschungen fort und kamen zu dem Schluß, daß die Peptongabe zur Freisetzung eines körpereigenen Antikoagulans führen müsse.

1897 konnte DELEZENNE durch einfaches Ausspülen mit 1% Witte-Pepton-Salzlösung die Leber als Ursprungsorgan des "Antithrombins" eingrenzen (19).

Es folgten Versuche zur Isolierung der Substanz aus Leber und auch anderen Organen durch DOYON und Mitarbeiter (25).

In Unkenntnis dieser Vorbefunde meldete sich 1916 JAY McLEAN, Student der Medizin im 2. Jahr an der Johns-Hopkins-University in Baltimore, zu einer einjährigen Forschungsarbeit bei HOWELL. Bei dieser Arbeit stellte er fest, daß ein von ihm extrahiertes Leberphosphatid entgegen seinen Erwartungen keine gerinnungssteigernde, sondern sogar eine gerinnungshemmende Wirkung zeigte. Dies schien ihm so abwegig, daß er es in seiner Publikation nicht einmal erwähnte (82).

1918 berichteten HOWELL und HOLT erstmals ausführlich über die gerinnungshemmende Substanz und nannten sie nach dem Organ, aus dem McLEAN die Extraktion gelungen



war, "Heparin" (48).

Schließlich konnte HOWELL 1924 zeigen, daß Heparin mit der von SCHMIDT-MÜLHEIM beschriebenen, im Peptonschock des Hundes freigesetzten Substanz identisch ist (49, 52).

1.2. Chemie und Vorkommen von Heparin

In seiner Arbeit "The heterogeneity of heparin" beschreibt LASKER diese Substanz als "komplexe Familie von verwandten Polysacchariden, deren Mitglieder in verschiedenen Systemen qualitativ und quantitativ verschiedene Reaktivitäten zeigen" (61). In der Tat muß heute bei sowohl den kommerziell verfügbaren Heparinen tierischen Ursprungs als auch den aus menschlichen Geweben isolierten von einer Heterogenität bezüglich chemischer Struktur, Molekulargewicht und biologischer Aktivität ausgegangen werden. Dies trifft auch für die vom selben Ursprungsort stammenden Heparinfraktionen zu (51).

Die Grundstruktur des Heparins bilden α 1-4 glycosidisch verbundene Disaccharid-Einheiten, welche jeweils aus einer Uronsäure (Glucuron- oder Iduronsäure) und einem Glucosamin in β 1-4 Bindung zusammengesetzt sind. Pro Disaccharid-Einheit kann eine Carboxylgruppe vorhanden sein, und zwischen einer und vier Esterbindungen mit Sulfatgruppen können bestehen (Abbildung 1). Hierbei sind die Möglichkeiten einer N-Sulfatierung am Glucosamin-Stickstoff, einer O-Sulfatierung am C-3 oder C-6 des Glucosamins und ebenfalls einer O-Sulfatierung am C-2 der Iduronsäure gegeben. Im Durchschnitt scheinen 2,5 bis 3 Sulfatgruppen pro Disaccharideinheit vorzuliegen (53).

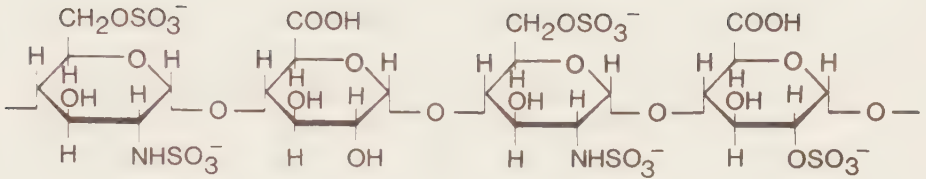


Abbildung 1: Eine der möglichen Strukturformeln für die Tetrasaccharideinheit des Heparins

Für die wahrscheinlich unverzweigten Polysaccharid-Ketten werden Molekulargewichte zwischen 6000 und 30000 angegeben (35).

Heparin findet sich in den 1877 von PAUL EHRLICH entdeckten Mastzellen, und die starke Metachromasie der Substanz mit Toluidinblau bildet auch heute noch das Hauptkriterium für die histologische Identifikation dieser Zellreihe. Entsprechend wird das therapeutisch eingesetzte Heparin aus an Mastzellen reichen Geweben wie Rinderlunge oder Schweinedarmmucosa extrahiert. In den Mastzellen liegt das Heparin an eine Proteinhülle gebunden als Proteoglycan vor und bildet so die Matrix der sekretorischen Granula. Dieser Protein-Core wird bei Ratten durch abwechselnde Sequenz der Aminosäuren Serin und Glycin gebildet, wobei an jedem zweiten oder dritten Serin via GlcUA-Gal-Gal-Xyl-Ser eine Glucosaminoglycan-Seitenkette angeheftet ist. Möglicherweise liegt diese Proteoglycan-Matrix ähnlich dem Chromatin in einer kompakten sterischen Form in den

Granula vor, wie es für die Seitenketten in Abbildung 2 angedeutet ist. Diese Tertiärstruktur verbunden mit der starken negativen Ladung des Moleküls scheint die Grundlage für die Bindung zahlreicher Mediatorsubstanzen und Enzyme der Mastzelle an das Heparin-Proteoglycan zu bilden (106, 114).

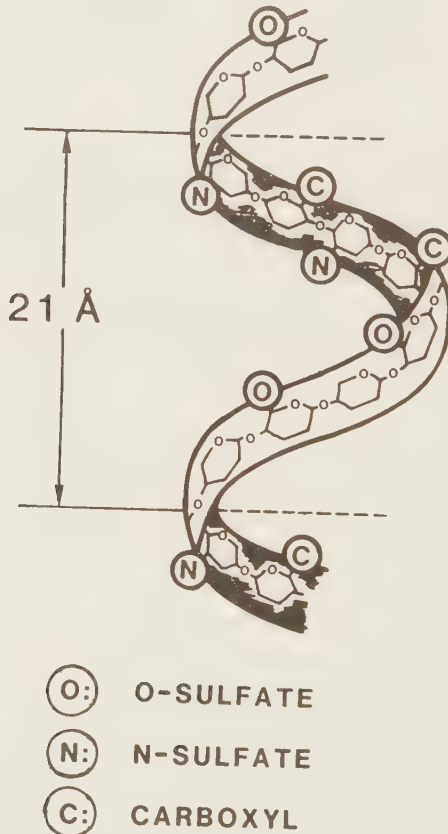


Abbildung 2: Mögliche Tertiärstruktur der Glucasaminoglycan-Seitenkette

Der Gehalt von menschlichen Mastzellen an Heparin wird mit ca. 4 pg pro Zelle angegeben, und die Plasmakonzentration an endogenem Heparin scheint 0,15 µg/ml nicht zu überschreiten (53).

Die Heparinsynthese erfolgt an der Peptidhüllenmatrix durch schrittweise Addition von Monosacchariden (UDP-Glucuronsäure und UDP-N-Acetylglucosamin) an die freien Enden der Glucosaminoglycan-Seitenketten sowie durch nachfolgende Deacetylierung und Sulfatierung der angehängten Zucker (106,114).

Abgebaut wird die Substanz durch Heparinase, Heparinsulfamidase und Depolymerasen in Leber, Lymphe und Plasma (110).

1.3. Physiologische Wirkungen von Heparin

Gegenwärtig herrscht noch große Unklarheit über die physiologische Bedeutung des körpereigenen Heparins, und dementsprechend geben die meisten der nachfolgend aufgeführten Befunde nur zu spekulativen Überlegungen Anlaß. Bei allen experimentell durchgeführten Untersuchungen muß stets berücksichtigt werden, daß das für diese Versuche verwendete, kommerziell verfügbare Heparin sich unter Umständen erheblich von dem physiologischerweise in den Mastzellen vorhandenen endogenen Polysaccharid unterscheidet (106)

1.3.1. Heparin und Mastzellmediatoren

Über eine Bindung von Histamin an Heparin in vitro berichteten als erste RILEY und WEST 1953 (95).

WERLE und AMANN konnten 1955 deren Befunde bestätigen und beschrieben eine salzartige Verbindung mit größter

Affinität bei pH 2,8 im Mol-Verhältnis Heparin zu Histamin von 1 : 29 (123).

1962 postulierte KOBAYASHI über den Mechanismus eines Ionenaustausches das Vorliegen dieser Bindung auch in den Mastzellgranula (58).

Nach heutiger Meinung (106) ist das biogene Amin Histamin neben anderen Mediatoren und Enzymen im sauren Milieu der Mastzellgranula an Carboxylgruppen sowohl des Heparins als auch des Core-Proteins gebunden (119). Dies könnte die Aufnahme des Histamins in die Granula gegen einen Konzentrationsgradienten sowie deren hohen Histamingehalt erklären.

Außer Histamin sind auch noch neutrale Proteasen (beim Menschen Tryptase) und saure Hydrolasen (β -Hexosaminidase, β -Glucuronidase und Arylsulfatase) an das Heparin der Mastzelle gebunden, welchem dadurch eine regulative Rolle im Zusammenspiel dieser Enzyme zukommen dürfte (106).

Zur Verminderung des osmotischen Druckes in den Granula scheint Heparin durch zusätzliche Bindung von Kationen beizutragen (53,58), und der mit Schwellung verbundene Wassereinstrom in die Granula vor Freisetzen der Mediatoren könnte eine Erhöhung dieses osmotischen Drucks reflektieren, hervorgerufen durch zunehmendes In-Lösung-Gehen der Heparin-gebundenen Komponenten (106,114).

1.3.2. Heparin und Blutgerinnung

Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins beruht zum größten Teil auf dessen Fähigkeit, als Cofaktor mit Antithrombin III einen Komplex zu bilden. Hierdurch wird katalytisch die Hemmung verschiedener an der Gerinnungsaktivierung beteiligter Serinproteasen durch Anti-

thrombin III verstärkt. Betroffen sind neben den Faktoren IXa, Xa, XIa und XII vor allem Prothrombin und Thrombin. Die Affinität zur Komplexbildung mit AT III scheint nur bei etwa einem Drittel des aus verschiedenen Geweben gewonnenen Heparins vorzuliegen und an das Vorhandensein einer bestimmten Tetrasaccharidsequenz gebunden zu sein (96,114).

Da das Heparin zusammen mit Histamin aus den Mastzellen freigesetzt wird (35), und diese Zellen vor allem perivaskulär an Orten potentieller Gerinnungsaktivierung gelegen sind, liegt die Annahme einer Rolle des Heparins bei der Erhaltung des Gleichgewichts zwischen Pro- und Antikoagulation des Blutes nahe (53,114).

1.3.3. Heparin und Immunsystem

Da nur ein Drittel der Heparin-Glucosaminoglycan-Seitenketten antikoagulatorische Aktivität zeigen, könnten noch andere extrazelluläre Funktionen bestehen. Parker gibt eine Übersicht über Befunde, die eine modulierende Rolle des Heparins bei Immun- und Entzündungsreaktionen wahrscheinlich machen (90):

- Blockierung der alternativen und klassischen Komplementaktivierung;
- Kontrolle der Immunreaktion vom verzögerten Typ;
- Interferenz mit Antikörper-abhängiger Cytotoxizität von Eosinophilen;
- Förderung der Elastase-Aktivität;
- Stimulierung von Pinocytose und Phagocytose;
- Kontrolle über die Bindung von Enzymen an Zelloberflächen.

1.3.4. Heparin und Lipämieklärung

Die schon 1943 durch HAHN (44) beobachtete Klärung der alimentären Lipämie durch eine intravenöse Injektion von Heparin läßt sich heute im wesentlichen auf zwei Faktoren zurückführen:

Einmal führt Heparin zu einer Freisetzung der Lipoproteidlipase aus den Geweben und Gefäßendothelien, zum anderen scheint es - ähnlich der Situation beim Antithrombin III - als Cofaktor dieses Enzyms katalytisch dessen Aktivität zu steigern.

Die Lipoproteidlipase spaltet spezifisch Neutralfette und führt zur raschen Eliminierung von Chylomikronen und very-low-density-Lipoproteinen aus dem Plasma. Die zirkulierenden Triglyceride nehmen insgesamt ab, während die high-density-Lipoproteine sowie die freien Fettsäuren ansteigen (21,28).

Da sich also das Verhältnis von Lipoproteinen sehr niedriger Dichte zu denen hoher Dichte durch die Wirkung des Heparin-Lipoproteidlipase-Enzymkomplexes in einer Richtung verändert, die nach heutiger Meinung das artherosklerotische Risiko verringert, wäre eine physiologische Rolle des körpereigenen Heparins in der Prävention dieser Gefäßerkrankung denkbar (28,53).

Das reichliche Vorkommen von Mastzellen in der Darm-schleimhaut und die unerwartet hohe biologische Aktivität des Mucosa-Heparins im Zusammenhang mit der postprandialen Lipämieklärung könnten diese These weiter stützen (53).

1.4. Erwünschte Wirkungen bei der therapeutischen Anwendung von Heparin

1.4.1. Gerinnungshemmung

Die unter 1.3.2. beschriebenen Mechanismen der Gerinnungshemmung durch Heparin bilden die Grundlage für den therapeutischen Einsatz des Antikoagulans bei der Prophylaxe und Behandlung von Zuständen mit erhöhter Gerinnungsneigung. Diese Zustände stellen heute zugleich die wichtigste und häufigste Indikation zum therapeutischen Einsatz von Heparin dar, welches seit Anfang der vierziger Jahre in zunehmendem Maße klinisch zur Anwendung kommt (51).

1.4.1.1. Venöse Thrombose und arterielle Embolie

In der akuten Phase von venösen Thrombosen sowie bei thrombotischen und embolischen Verschlüssen von pulmonalen (Lungenembolie), coronaren (Myocardinfarkt) und peripheren Arterien ist die Heparin-gabe wichtiger Bestandteil der Erstversorgung dieser oft lebensbedrohlichen Zustände. Die Applikation sollte wenn möglich per infusionem kontinuierlich intravenös in einer Dosierung von etwa 1000 - 1500 Einheiten pro Stunde erfolgen. Bei fehlender Kontraindikation erfolgt dann in der Regel nach einigen Tagen der Übergang auf orale Antikoagulantien vom Cumarin-Typ.

Mittel der 1. Wahl ist Heparin bei der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) mit nachfolgender Verbrauchs-koagulopathie; der circulus vitiosus von multi-lokulärer Gerinnungsaktivierung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren wird durch die Substanz unterbrochen,

der Fibrinogenspiegel steigt wieder an.

1.4.1.2. Low-Dose Thromboembolie-Prophylaxe

Zur Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen bei Patienten mit erhöhtem Risiko durch beispielsweise operations- oder krankheitsbedingte Immobilität hat sich die subcutane Applikation von niedrigdosierten Heparin-Depotpräparaten bewährt. Die angegebenen Dosierungen liegen zwischen 2500 und 7500 Einheiten s.c. alle 6-8 Stunden (54,51).

Manche Autoren empfehlen die Kombination mit Dihydroergotamin zur Erhöhung des peripheren Venentonus, wobei ein Anstieg der Komplikationen und Nebenwirkungen zu erwarten ist (35,100).

1.4.1.3. Extrakorporale Zirkulation (ECC)

Die weitverbreitete Gerinnungshemmung durch Heparin bei den verschiedenen Arten der ECC stellt ebenfalls eine Form der Thromboembolieprophylaxe dar, bei der allerdings weit höhere Dosen des Antikoagulans zur Verwendung kommen. So beträgt die empfohlene Dosierung bei der Verwendung der Herzlungenmaschine zur Durchführung cardiochirurgischer Eingriffe zwischen 300 und 500 Einheiten Heparin pro kg Körpergewicht, um eine Gerinnungsaktivierung mit konsekutiver Thrombenbildung vor allem beim Kontakt mit körperfremden Materialien im extracorporalen System zu verhindern (55).

Eine systemische Heparinisierung mit geringeren Dosen kann bei der Hämodialyse und der Austauschtransfusion angezeigt sein.

Die Antagonisierung des Heparins nach Beendigung der

ECC erfolgt ebenso wie bei einer Heparinüberdosierung mit dem spezifischen Antidot Protaminsulfat, einem stark basischen Polypeptid, das durch eine salzartige Komplexbindung mit Heparin dessen Aktivität rasch zu antagonisieren vermag. Im Allgemeinen wird pro 100 Einheiten verabreichten Heparins 1 mg Protamin zur Aufhebung der Gerinnungshemmung i. v. appliziert.

1.4.1.4. Lokale Anwendung

Da ein Teil der nachfolgend beschriebenen Nebenwirkungen nach percutaner Anwendung von Heparinsalben zu beobachten ist, sei an dieser Stelle kurz auf diese Applikationsform hingewiesen. Die lokale Anwendung von Heparin kann u. a. erfolgen bei oberflächlichen Thrombosen, Thrombophlebitiden sowie Blutergüssen, wobei bislang keine befriedigenden Aussagen über Resorptionsrate oder klinische Wirksamkeit gemacht werden konnten.

1.4.2. Wirkungen außerhalb des Gerinnungssystems

Neben seinen Eigenschaften als Antikoagulans besitzt Heparin Qualitäten, die seinen Einsatz als Therapeutikum außerhalb des Gerinnungssystems nahelegen scheinen.

So findet sich bei ENGELBERG eine ausführliche Auflistung verschiedener Befunde, die alle für eine Prävention der Atherosklerose durch Heparin sprechen (28, Literatur dort). Der Autor unterscheidet zwischen Effekten des Heparins an der Oberfläche von Gefäßendothelien und solchen innerhalb des zirkulierenden Blutes. Hierbei scheint vor allem der bereits beschriebenen Rolle des Heparins als Cofaktor der Lipoproteid-Lipase eine

besondere Bedeutung zuzukommen.

Erfolge bei der Behandlung erworbener hämolytischer Anämien sind der Antikomplement-Wirkung des Heparins zuzuschreiben, während dessen hemmende Wirkung auf Adhäsionen und Narbenbildung den Verlauf von Dupuytrenscher Kontraktur und von Narbenkeloiden günstig zu beeinflussen scheint (21, 35).

1.5. Unerwünschte Wirkungen bei der therapeutischen Anwendung von Heparin

Die weitaus häufigste Komplikation der Heparintherapie stellt die Blutung dar; da sie sich jedoch in den meisten Fällen durch adäquates Monitoring des Gerinnungsstatus mit entsprechender Dosisreduktion vermeiden ließe und tatsächlich als ein Überschießen der therapeutisch erwünschten Wirkung angesehen werden kann, soll an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden. Gleiches gilt für die Situation der Unterdosierung, bei der thromboembolische Komplikationen aufgrund zu niedriger Heparinspiegel zu erwarten sind.

1.5.1. Allgemeinerscheinungen und Hypersensitivitätsreaktionen

Da bei vielen in der Literatur aufgeführten Fallbeispielen eine Trennung zwischen Allgemeinerscheinungen und echten allergischen Reaktionen nicht möglich ist, sollen diese Nebenwirkungen hier gemeinsam behandelt werden (15, 127).

MATTHIAS führt in einer Übersicht eine Reihe von Unverträglichkeitsreaktionen nach Heparinapplikation auf, deren Häufigkeit er mit 1-5% angibt: Kopf-, Rücken- und

Gelenkschmerzen, Fieber, Urticaria, Pruritus, Übelkeit, Erbrechen, Dyspnoe mit Bronchospasmus, Tachycardie und Blutdruckabfall bis hin zum seltenen Kreislaufschock (80, 81).

Recht häufig kann es vor allem bei Frauen während längerdauernder Heparinbehandlung zu einer Alopecie kommen, bei welcher die Haarpapille ihre Aktivität vorübergehend einstellt; dieser Haarausfall ist jedoch nach Abbruch der Therapie voll reversibel (15, 21, 81). Sowohl BERNSTEIN (10) als auch CURRY und Mitarbeiter (17) beschreiben Fälle echter anaphylaktischer Reaktionen nach Zweitgabe von Heparin, wobei CURRY präcipitierende Antikörper gegen Rinderheparin nachweisen konnte. Er schlägt daher als Mechanismus eine Immunreaktion vom Typ 1 (Soforttyp) oder Typ 3 (Arthus-Reaktion) vor, will aber eine nonimmunologische Reaktion im Sinne einer Idiosynkrasie nicht ausschließen.

Als ebensolche Idiosynkrasie interpretiert GOTZ einen Fall von spontaner Überreaktion mit schwerem Bronchialasthma und generalisierter Urticaria, der nach gesichert erstmaliger Heparin-gabe aufgetreten war (40).

GOTZ führt ebenso wie HARENBERG auch Verunreinigungen und Konservierungsmittel als mögliche Ursachen dieser Sensitivitätsreaktionen an, und letzterer hält daher Scratch-, Intracutan- und Lymphozytentransformationstests für nicht hilfreich im Hinblick auf die Vorhersage möglicher Reaktionen nach Heparin-gabe (45).

Für die Entstehung der von ihm beobachteten schwarzen, nekrotischen Läsionen an den Einstichstellen einer s.c.-Heparintherapie schlägt HASEGAWA zwei Mechanismen vor: Zum einen eine allergische Vaskulitis entsprechend einer Arthus-Reaktion, zum anderen eine lokalisierte

Plättchen-Aggregation mit nachfolgender intravasculärer Thrombose (47).

1.5.2. Spezielle hämodynamische und permeabilisierende Effekte

Verschiedene Autoren berichteten bereits in den fünfziger Jahren über vasoaktive Wirkungen des Heparins: MATIS wies durch Färbemethoden eine Permeabilitätszunahme der Kapillaren nach Heparingabe nach (78,79); WITTE erhob dieselben Befunde, allerdings nur bei sehr hohen Dosen des Antikoagulans (124). CAPRARO et al. fanden einen allgemein permeabilisierenden Effekt des Heparins auf Zellmembranen, vergleichbar mit den Resultaten bei einem Entzug von Calcium (16).

Über eine direkte vasodilatative Wirkung des Heparins berichteten GILBERT und NALEFSKI (36), PREMONT (93), sowie ABRAHAMS und HOWARTH (1).

In jüngerer Zeit lenkte vor allem der vermehrte Einsatz der ECC mit Gabe hoher Heparindosen die Aufmerksamkeit auf hämodynamische Veränderungen nach Gabe des Medikamentes.

So beschreibt als erster SELTZER einen signifikanten Abfall des arteriellen Mitteldruckes nach Heparingabe unmittelbar vor Beginn des cardiopulmonalen Bypasses bei 37 cardiochirurgischen Patienten (108). Bei einem Teil dieser Patienten konnte durch Einführen eines Pulmonalarterienkatheters ein Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) mit kompensatorischem Anstieg des cardiac output (CO) gezeigt werden.

BJORAKER und KETCHUM berichten über gleichsinnige hämodynamische Veränderungen nach verschiedenen Dosen Heparin vor Anschluß an die Herzlungenmaschine, i. e. Blut-

druckabfall, Absinken der SVR und kompensatorischen Anstieg des cardiac index (CI) (11).

Ebenfalls bei cardiochirurgischen Patienten beobachteten KONCHIGERI (60) sowie ADT und Mitarbeiter (2) Hypotension und SVR-Abfall nach Heparin-gabe, wobei in der Studie KONCHIGERI's ein Anstieg des CI nicht zu verzeichnen ist.

Schließlich finden URBAN et al. in einer Studie neuesten Datums wiederum einen signifikanten Abfall von arteriellem Mitteldruck und SVR, begleitet von einer Verminderung des ionisierten Calciums um 9% (118).

Es muß also bei Gaben von höheren Dosen Heparin, insbesondere bei hypovolämischen und vasokonstringierten Patienten, mit der unerwünschten Wirkung eines klinisch signifikanten Blutdruckabfalles mit entsprechender kardialer Gegenregulation gerechnet werden.

Die Behandlung der von den einzelnen Autoren angeführten möglichen Ursachen dieser heparinbedingten hämodynamischen Veränderungen sei der nachfolgenden Diskussion vorbehalten.

1.5.3. Thrombocytopenie

Die Angaben über die Häufigkeit der heparinassozierten Thrombocytopenie (HAT) sind in der Literatur recht unterschiedlich und reichen von unter 2% bis über 30% der mit Heparin behandelten Patienten (4, 6, 21, 75, 105, 111).

ANSELL und Mitarbeiter führen diese großen Schwankungen auf die unterschiedlichen Definitionen der Thrombocytopenie und die verschiedenen Beobachtungszeiträume bei den einzelnen Autoren zurück. Unter Einbeziehung einer eigenen Studie kommen sie zu dem Ergebnis, daß die Inzidenz der HAT mit Abfall der Plättchenzahlen auf unter

100.000/ μ l weniger als 10% beträgt (4).

In einer sehr sorgfältig angelegten Studie über die immunologischen Vorgänge bei der HAT gelingt LYNCH und HOWE der Nachweis einer verstärkten Bindung von Antikörpern an bestimmte Oberflächenstrukturen der Thrombocyten bei Patienten mit HAT in Gegenwart von Heparin. Diese Anlagerung von Antikörpern mit konsekutiver Plättchenaggregation und Mediatorfreisetzung scheint durch die Präsenz von Heparin verstärkt, wenn nicht überhaupt erst möglich zu werden (75).

1.5.4. Osteoporose

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine Komplikation, die erst nach extrem langer Heparinbehandlung aufzutreten scheint.

So wird eine heparinbedingte Knochendemineralisation mit entsprechenden Schmerzen und radiologischen Zeichen vor allem bei schwangeren Frauen beschrieben, die eine prophylaktische Langzeitbehandlung mit dem Antikoagulantien erfahren haben (20,21,45). DE SWIET et al. finden eine röntgenologisch signifikante Osteoporose bei graviden Frauen nach Gabe von täglich 20.000 Einheiten Heparin über einen Zeitraum von mehr als 20 Wochen und vermuten eine Korrelation zwischen applizierter Gesamtdosis und Schwere der Demineralisation (20).

Als Ursache für die Osteoporose kommt u.a. eine Osteoblastenhemmung und Interferenz mit Mucopolysacchariden durch Heparin (21), oder ein Effekt auf ein Enzymsystem, welches im Knochen- und Mineralstoffwechsel eine Rolle spielt (43), in Betracht.

1.5.5. Erhöhung von Transaminasen und freien Fettsäuren

Bei allen länger als 2 Wochen mit Heparin behandelten Patienten findet sich ein milder Anstieg von Alanintransaminase und Aspartattransaminase; dieser Anstieg ist jedoch von keinerlei klinischen Zeichen einer Leberschädigung begleitet, und ein Rückgang auf die Ausgangswerte setzt meist noch unter der Therapie, mit Sicherheit aber nach Behandlungsabbruch ein (26,105).

Die bereits unter 1.3.4. beschriebene Aktivierung der Lipoproteidlipase durch Heparin hat einen unerwünschten Nebeneffekt: Die Spaltung der Neutralfette führt zur Erhöhung der freien Fettsäuren mit der Gefahr einer vermehrten Auslösung ventrikulärer Extrasystolen (21,125). WITTNICH und Mitarbeiter finden nach Heparingabe bei cardiochirurgischen Patienten einen Anstieg der freien Fettsäuren über die arrhythmogene Schwelle von 1,2 meq/l in 30% der Fälle und empfehlen daher die prophylaktische Gabe von Glucose-Insulin-Kalium-Lösung (GIK) zur Prävention dieses Phänomens (125).

1.6. Zweck der Studie

Da für die unter 1.5.2. beschriebenen hämodynamischen Effekte nach Heparinapplikation bislang keine befriedigende Erklärung gegeben werden konnte, war es das Ziel der vorliegenden Studie, einen Zusammenhang herzustellen zwischen eben diesen Kreislaufwirkungen und der Freisetzung eines körpereigenen oder exogen zugeführten Mediators, welcher solche Effekte verursachen könnte.

Bisher konnte für eine ganze Reihe in der modernen Narkoseführung verwendeter Pharmaka eine reaktive Histaminfreisetzung gezeigt werden (23,70,72,86), und weiterhin scheinen die beobachteten heparinbedingten kardiovaskulären Veränderungen denen nach Histaminfreisetzung gewöhnlich beschriebenen zu gleichen (88,89,91,98,116).

Es war daher naheliegend zu untersuchen, ob die Injektion von Heparin von einem Anstieg der Plasmahistaminkonzentration gefolgt ist.

Darüberhinaus sollte festgestellt werden, ob verschiedene Heparindosen zu unterschiedlich hohen Plasmahistaminspiegeln führen würden.

Ein neues Untersuchungsmodell sollte Aufschluß darüber geben, ob nach Heparininjektion freigesetztes Histamin aus intrathorakalen Speichern stammen könnte.

Schließlich sollte in einem in-vitro-Versuch gezeigt werden, inwieweit exogenes, in Komplexbindung an Heparin zugeführtes Histamin für die Veränderung der Plasmaspiegel des Mediators verantwortlich gemacht werden kann.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Auswahl der Patienten

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 37 Patienten durchgeführt, die sich in der Zeit von Januar 1984 bis Dezember 1985 in der Herzchirurgischen Klinik Großhadern der Universität München einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mußten.

37 Patienten mit koronarer 2- oder 3-Gefäßerkrankung

Gruppe 1) n = 10

Alter:	58,7	±	7,8	Jahre
Gewicht:	75,6	±	5,3	kg
Größe:	172,6	±	5,4	cm
m : w	10	:	0	

Gruppe 2) n = 10

Alter:	52,0	±	5,6	Jahre
Gewicht:	73,6	±	7,8	kg
Größe:	173,0	±	7,9	cm
m : w	9	:	1	

Gruppe 3) n = 12

Alter:	57,9	±	5,9	Jahre
Gewicht:	75,5	±	7,6	kg
Größe:	170,6	±	6,4	cm
m : w	4	:	1	

Gruppe 4) n = 5

Alter:	49,8	±	12,2	Jahre
Gewicht:	60,2	±	8,8	kg
Größe:	164,8	±	6,6	cm
m : w	2	:	3	

Tabelle 1: Auswahl der Patienten

Bei allen Patienten lag eine angiographisch gesicherte 2-3 - Gefäßerkrankung der Koronararterien vor, bei einer Auswurffrac-tion von über 50% sowie einem links-ventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) von unter 13 mmHg. Die meisten Patienten waren mit Nitropräparaten, Calciumantagonisten, Betablockern und Antihypertensiva vorbehandelt. Je nach dem Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie wurden die Patienten einer von vier Versuchsgruppen zugeordnet, deren Verteilung von Gewicht, Größe, Alter und Geschlecht aus Tabelle 1 zu ersehen ist.

Am Vorabend der Operation wurden die Patienten über die geplante Untersuchung informiert und erklärten sich schriftlich damit einverstanden.

2.2. Versuchsanordnung und -durchführung

2.2.1. Prämedikation, Einleitung und Führung der Narkose

Alle Patienten erhielten zur Prämedikation am Vorabend der Operation sowie eine Stunde vor Narkoseeinleitung jeweils 2,0 mg Flunitrazepam per os. Im Narkoseeinleitungsraum wurde nach Anlegen eines Zugangs an einer Handrückenvene (Abbocath 16 G) am wachen Patienten in Lokalanästhesie eine Teflonkanüle (Abbocath 18 G) in die linke Arteria radialis zur Messung des Blutdruckes und zur Entnahme arterieller Blutproben eingeführt. Danach wurde die Narkose stets nach dem selben Schema eingeleitet; jeder Patient erhielt 12 bis 16 mg Hypnomidate^R, 0,4 bis 0,5 mg Fentanyl^R und 8 mg Pancuronium^R. Vor Intubation wurde mit 100% Sauerstoff, danach mit einem Sauerstoff-Lachgas-Gemisch im Verhältnis 1 : 1 normoventiliert. Über die rechte Vena jugularis

interna wurde sodann ein Venenkatheter (Cavafix 458 Braun Melsungen) in den rechten Vorhof vorgeschoben, über den zum einen die zentralvenösen Drucke registriert und zum anderen ein Großteil der Blutproben für die Histaminbestimmung entnommen wurden. Demnach bestand das hämodynamische Monitoring aus EKG, arterieller Blutdruckmessung und Messung des rechten Vorhofdruckes. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden bis zur Heparinegabe je nach Bedarf weitere 1,0 bis 1,5 mg Fentanyl^R sowie bis zu 1 MAC Enflurane verabreicht.

<u>Prämedikation:</u>	2,0 mg Flunitrazepam am Vorabend 2,0 mg Flunitrazepam 1 h vor Narkoseeinleitung (jeweils per os)
<u>Narkoseeinleitung:</u>	0,4 - 0,5 mg Fentanyl ^R 12 - 16 mg Hypnomidate ^R 8 mg Pancuronium ^R Ventilation bis zur Intubation mit FiO ₂ 1,0 danach Normoventilation mit FiO ₂ 0,5 und Lachgas
<u>Aufrechterhaltung der Narkose bis zur Heparinegabe:</u>	Weitere 1,0 - 1,5 mg Fentanyl ^R bis zu 1 MAC Enflurane

Tabelle 2: Verwendete Anaesthetika

2.2.2. Heparinapplikation und Blutprobenentnahme bei vier Versuchsgruppen

Da sich die Versuchsdurchführung bei den vier Gruppen bezüglich der Zeitpunkte von Probenabnahmen und Heparinapplikation sowie der Dosis des verabreichten Heparins in wesentlichen Punkten unterschied, soll diese im folgenden für jede Gruppe separat beschrieben werden.

2.2.2.1. Gruppe 1)

Den 10 Probanden dieser Gruppe wurden unmittelbar vor Kanülierung der Aorta durch den Operateur 375 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht "Heparin-Natrium Braun 25000 IE/5ml" als Bolus via zentralen Venenkatheter in den rechten Vorhof injiziert. Die Zeitpunkte der Blutprobengewinnung zur Histaminbestimmung lagen unmittelbar vor und nach Narkoseeinleitung, 5 Minuten nach Hautschnitt, vor Heparingabe sowie 30, 60, 90, 120, 180 und 240 Sekunden nach Heparingabe. Alle Blutproben mit Ausnahme derjenigen vor Narkoseeinleitung wurden aus dem ZVK abgenommen, letztere aus der kanülierten Arteria radialis.

2.2.2.2. Gruppe 2)

Hier wurden 10 Probanden noch im Einleitungsraum 133 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht des oben bezeichneten Heparins in gleicher Weise appliziert, entsprechend einer Dosis von 10 000 Einheiten für einen Patienten mit 75 kg Körpergewicht. Dies geschah immer dann, wenn die Kreislagsituation des jeweiligen Patienten nach Narkoseeinleitung als stabil angesehen wer-

den konnte. Die Probenabnahme erfolgte wiederum vor (Arteria radialis) und nach Narkoseeinleitung, vor Heparin-gabe sowie 30, 60, 120, 180 und 240 Sekunden danach (allesamt ZVK). Die Patienten dieser Gruppe wurden erst nach Abschluß der letzten Blutabnahme in den Operationssaal verbracht.

2.2.2.3. Gruppe 3)

Bei den 12 Probanden dieses Kollektivs erfolgte zum Zweck einer Differenzierung des Freisetzungsortes von körpereigenem Histamin eine Probengewinnung aus zwei verschiedenen Loci des Herz-Kreislaufsystems: dem rechten Vorhof und der pulmonalen Ausstrombahn (Vena pulmonalis). Hierzu bedurfte es spezieller operativer Maßnahmen:

Nach medianer Sternotomie in üblicher Weise und Eröffnung des Pericards wurden zunächst zur Vorbereitung der Kanülierung für den Anschluß an die Herzlungenmaschine Tabaksbeutelnähte in die Wand der Aorta ascendens und die des rechten Herzhohles gelegt. Eine weitere Tabaksbeutelnaht wurde an der Stelle in die Wand des Pulmonalvenen-trichters gelegt, an der später der "Linksvent" eingelegt werden sollte. Hier wurde nun vom Operateur eine Teflonkanüle (Abbocath 16 G) in die rechte Vena pulmonalis eingestochen und mit einer sterilen "Sarstedt-Monovette" die erste Blutprobe zur Bestimmung der Ausgangs-plasmahistaminkonzentration entnommen. Gleichzeitig erfolgte eine Probengewinnung aus dem rechten Vorhof über den ZVK. Nun wurden wie bei der Gruppe 1) wiederum 375 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht des oben bezeichneten Heparins im Bolus via ZVK in den rechten Vorhof injiziert. Im Zeitraum 0-10 Sekunden sowie 10-20 Sekunden nach Heparin-gabe entnahm

der Operateur über die noch in der Vena pulmonalis befindliche Teflon-Kanüle zwei weitere Proben. Zum Zeitpunkt 30 und 60 Sekunden nach Heparininjektion wurden über den ZVK nochmals Proben aus dem rechten Vorhof entnommen. Nach Beendigung seiner Probengewinnung entfernte der Operateur die Teflon-Kanüle wieder aus der Vena pulmonalis und die Einstichstelle wurde vorübergehend verschlossen, indem an die bereits gelegte Tabaksbeutelnaht ein Tourniquet angebracht wurde. Daraufhin wurden Aorta und rechter Vorhof in üblicher Weise kanüliert.

2.2.2.4. Gruppe 4)

Bei den 5 Patienten dieser Gruppe wurde Heparin den Blutproben erst nach deren Abnahme in vitro zugesetzt, um herauszufinden, inwieweit eventuell bereits im applizierten "Heparin-Natrium Braun 25000 IE/5ml" enthaltenes Histamin die Meßergebnisse beeinflusst. Hierzu wurden den Probanden unter Zuhilfenahme einer Perfusorspritze (100 ml, Braun Melsungen) 60 ml zentralvenösen Blutes über den ZVK entnommen. Dies geschah ebenso wie in Gruppe 2) immer dann, wenn die Kreislaufsituation des jeweiligen Patienten nach Narkoseeinleitung als stabil angesehen werden konnte. Nun wurde mit Hilfe eines Kunststoffadapters hieraus die erste Probe als Leerwert zur Histaminbestimmung vor Heparingabe entnommen. Unmittelbar danach wurden 300 Einheiten des oben bezeichneten Heparins durch Injektion zugesetzt und durch mehrmaliges Wenden der Perfusorspritze zur Vermischung gebracht. Diese 5 Einheiten Heparin pro ml Blut entsprechen bei Zugrundelegung von 75 ml durchschnittlichem Blutvolumen pro kg Körpergewicht einer Dosierung von 375 Einheiten pro kg Körpergewicht (126).

Hierauf erfolgte die Gewinnung weiterer Proben in gleicher Weise wie bei der Leerwertbestimmung zum Zeitpunkt 10, 20, 30, 60 und 90 Sekunden nach Heparinalgabe. Bei der Entnahme des Blutes aus der Perfusorspritze wurde deren Stempel durch entsprechenden manuellen Druck stets mitgeführt, sodaß eine Füllung derselben mit Luft vermieden wurde.

2.2.3. Behandlung der Proben und Histaminbestimmung

Die Blutprobenentnahme erfolgte bei den Patienten aller vier Gruppen in bereits vorgekühlte, sterile "Sarstedt-Monovetten" mit 10 ml Fassungsvermögen, die zur Gerinnungshemmung ein Granulat aus Lithium-Heparin enthalten. Unmittelbar nach Probenentnahme wurden die Röhrchen verschlossen, etwas geschüttelt und wieder in den Behälter mit Eiswasser zurückgestellt. Nach Beendigung der Abnahme bei einem Probanden wurde der Behälter mit den Monovetten ins Labor des Instituts für Anaesthesiologie im Klinikum Großhadern gebracht. Hier wurden die Monovetten 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert, das Serum abpipettiert und in nur mit einem Code versehene Röhrchen gefüllt. In diese wurde nun 1-normale Perchlorsäure im Verhältnis 1 : 1 zugegeben, die Röhrchen wurden luftdicht verschlossen, kräftig durchgeschüttelt und schließlich bei minus 20 Grad Celsius tiefgefroren.

Nach einem Zeitraum von minimal 24 Stunden bis maximal 20 Tagen wurden die Proben dann in gefrorenem Zustand in das Forschungslabor im Krankenhaus rechts der Isar der Technischen Universität München transportiert (Priv.-Doz. Dr. H.-J. Reimann). Die Bestimmung der Plasmahistaminkonzentration erfolgte dort fluorometrisch nach der Methode von LORENZ und REIMANN (67).

Nach Abschluß der Analysen wurden uns die Ergebnisse schriftlich mitgeteilt und konnten aufgrund des Codes den betreffenden Patienten zugewiesen werden.

2.2.4. Statistische Auswertung

Für alle zu den jeweiligen Meßzeitpunkten bestimmten Plasmahistaminkonzentrationen wurden Mittelwerte und S E M (Standard Error of Means) errechnet. Die Prüfung auf statistische Signifikanz erfolgte mittels einer Varianzanalyse für unverbundene Stichproben nach WILCOX/WILCOXON und nach FRIEDMANN (99, 22). Dazu wurde für jeden Patienten der Plasmahistaminspiegel "vor Heparin" mit den jeweiligen Werten "nach Heparin" verglichen. Bei den Gruppen 1) und 2) wurde der Wert "vor Heparin" festgelegt als Mittel aus den Histaminspiegeln, die jeweils nach Einleitung der Narkose bis vor der Heparin-gabe gemessen worden waren. Bei der Gruppe 3) wurden diejenigen Werte "vor" und "nach Heparin" einander gegenübergestellt, die aus dem gleichen Ort der Probenabnahme (i. e. Vena pulmonalis bzw. ZVK) gewonnen worden waren. Da bei der Gruppe 4) lediglich jeweils ein Leerwert vor Heparin-gabe bestimmt worden war, wurde dieser entsprechend als Referenz für die Varianzanalyse verwendet. Die statistischen Aussagen wurden je nach Fallzahl auf dem 10 % ($p \leq 0,10$), 2 % ($p \leq 0,02$) oder 1 % ($p \leq 0,01$) Irrtumsniveau getroffen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Erläuterungen zu den Tabellen 3 bis 6 und den Abbildungen 3 bis 6

Die Tabellen 3 bis 6 zeigen in der Übersicht die Mittelwerte und die mittleren Standardabweichungen der bei den jeweiligen Gruppen gemessenen Plasmahistaminkonzentrationen. Weiterhin ist in der mit n bezeichneten Spalte diejenige Anzahl von Proben angegeben, bei denen eine Auswertung zum angegebenen Zeitpunkt möglich war. Als Gründe für das Fehlen einzelner Meßergebnisse können zum einen technische Probleme bei den zeitlich rasch aufeinander folgenden Blutabnahmen, zum anderen laborchemisch bedingte Datenverluste bei der komplizierten fluorometrischen Bestimmung der Histaminkonzentration aufgeführt werden.

In den Abbildungen 3 bis 6 sind die Veränderungen der Plasmahistaminkonzentration nach Heparinapplikation im Vergleich zu den Ausgangswerten für die 4 Patientengruppen entsprechend den unterschiedlichen Versuchsanordnungen graphisch dargestellt.

Die in den Abbildungen und Tabellen angegebenen signifikanten Änderungen zum jeweiligen Ausgangswert sind je nach Irrtumswahrscheinlichkeit folgendermaßen gekennzeichnet:

10% ($p \leq 0,10$)	=	*
2% ($p \leq 0,02$)	=	* *
1% ($p \leq 0,01$)	=	* * *

Alle in den Abbildungen und Tabellen zu ersiehenden Konzentrationen von Plasmahistamin sind in ng/ml angegeben.

3.2. Veränderungen der Plasmahistaminkonzentration nach Heparinapplikation bei den vier Versuchsgruppen

3.2.1. Gruppe 1)

Tabelle 3 und Abbildung 3 zeigen die Plasmahistaminkonzentrationen der 10 Patienten, denen kurz vor Kanülierung der Aorta 375 Einheiten Heparin pro kg Körpergewicht in den rechten Vorhof injiziert worden waren. Mit Ausnahme eines geringfügigen Anstieges bei der 5 Minuten nach Hautschnitt getätigten Messung liegen alle vor der Gabe von Heparin gemessenen Werte unter 0,20 ng/ml. Der als (K) bezeichnete Ausgangswert wurde errechnet als das Mittel aus den jeweils gemessenen Histaminkonzentrationen "nach Narkoseeinleitung", "5 Minuten nach Hautschnitt" sowie "vor Heparinalgabe" und beträgt 0,17 ng/ml. Bereits 30 Sekunden nach Heparinalgabe ist die mit 0,41 ng/ml höchste Plasmahistaminkonzentration erreicht. Dieser Anstieg gegenüber K ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% hochsignifikant ($p \leq 0,01$). 60 Sekunden nach Heparinalgabe sind die Werte bereits wieder im Fallen begriffen, jedoch ist der hier berechnete Mittelwert von 0,28 ng/ml immer noch signifikant erhöht gegenüber K ($p \leq 0,02$). Während 90 Sekunden nach Heparinapplikation ebenfalls noch eine leichte, jedoch statistisch nicht mehr signifikante Konzentrationserhöhung zu beobachten ist, ist nach 120 Sekunden schließlich der Ausgangswert mit 0,17 ng/ml wieder erreicht. Die restlichen Werte 180 und 240 Sekunden nach Heparin liegen mit 0,11 und 0,13 ng/ml etwas unter denjenigen vor Gabe des Medikaments.

3.2.2. Gruppe 2)

In Tabelle 4 und Abbildung 4 sind die Plasmahistaminspiegel der 10 Patienten dargestellt, denen noch im Einleitungsraum 133 Einheiten Heparin pro kg Körpergewicht verabreicht worden waren. In dieser Gruppe zeigt sich, verglichen mit dem entsprechenden Wert der Gruppe 1), eine mit 0,21 ng/ml etwas höhere Histaminkonzentration im Wachzustand der Patienten. Der als (K) bezeichnete Ausgangswert, der als Mittel aus den jeweiligen Histaminspiegeln "nach Narkoseeinleitung" und "vor Heparinalgabe" errechnet wurde, beträgt 0,16 ng/ml und entspricht damit nahezu demjenigen aus Gruppe 1). Auch in diesem Kollektiv ist bereits 30 Sekunden nach Heparinalgabe mit 0,38 ng/ml die höchste Plasmahistaminkonzentration erreicht, welche allerdings auch noch zum Zeitpunkt "60 Sekunden nach Heparin" konstant bleibt. Dieser Anstieg nach Heparinapplikation gegenüber dem Ausgangswert K ist statistisch hochsignifikant ($p \leq 0,01$). 90 Sekunden nach Heparinalgabe zeigt sich mit 0,28 ng/ml ein steiler Abfall des mittleren Histaminspiegels (nicht mehr signifikant erhöht gegenüber K), der sich ähnlich wie in Gruppe 1) nach 180 und 240 Sekunden mit 0,19 und 0,17 ng/ml wieder den Werten vor Heparinalgabe angleicht.

3.2.3. Gruppe 3)

Die Plasmahistaminkonzentrationen der 12 Patienten, bei denen Proben sowohl aus dem rechten Vorhof als auch aus der Vena pulmonalis entnommen worden waren, sind in Tabelle 5 und Abbildung 5 zu sehen. Es zeigt sich, daß bei dieser Gruppe die Ausgangswerte vor Heparinapplikation im rechten Vorhof (K^2) und der pulmonalen Aus-

strombahn (K^P) mit 0,41 ng/ml (ZVK) bzw. 0,35 ng/ml (Vena pulmonalis) deutlich höher liegen als bei den Gruppen 1) und 2). Bereits 10 Sekunden nach Heparingabe beträgt die mittlere Plasmahistaminkonzentration in der Pulmonalvene 2,89 ng/ml und ist weitere 10 Sekunden später mit 2,33 ng/ml schon im Fallen begriffen. Beide Werte sind gegenüber K^P hochsignifikant erhöht ($p \leq 0,01$) und stellen die höchsten in dieser Studie gemessenen Histaminspiegel dar. Der zum Vergleich 30 Sekunden nach Heparingabe bestimmte Wert im rechten Vorhof betrug 1,62 ng/ml, was ebenfalls eine hochsignifikante Änderung gegenüber K^Z bedeutet ($p \leq 0,01$).

3.2.4. Gruppe 4)

Tabelle 6 und Abbildung 6 zeigen den Verlauf der Plasmahistaminspiegel, die im Blut von 5 Probanden vor und nach in-vitro-Zugabe einer entsprechenden Heparindosis bestimmt worden waren. Der mit K bezeichnete Ausgangswert vor Zugabe von Heparin beträgt 0,22 ng/ml und liegt damit geringfügig höher als die in den Gruppen 1) und 2) errechneten Vergleichswerte. 10 Sekunden nach Heparin steigt die Histaminkonzentration auf 0,42 ng/ml an und erreicht zum Zeitpunkt "20 Sekunden nach Heparin" einen Maximalwert von 0,50 ng/ml. Weitere 10 Sekunden später ist der Plasmaspiegel auf 0,38 ng/ml abgesunken, steigt zum Zeitpunkt 60 Sekunden nochmals geringfügig auf 0,40 ng/ml an und erreicht schließlich 90 Sekunden nach Heparingabe den Wert von 0,36 ng/ml. Somit wird im Meßzeitraum keine Annäherung an den Ausgangswert mehr erzielt; die Histaminkonzentrationen in allen 5 Proben nach Heparinzusatz sind statistisch signifikant gegenüber K erhöht ($p \leq 0,10$), wobei das

hohe Irrtumsniveau auf die niedrige Fallzahl von $n = 5$ zurückgeführt werden kann.

3.3. Abbildungen und Tabellen

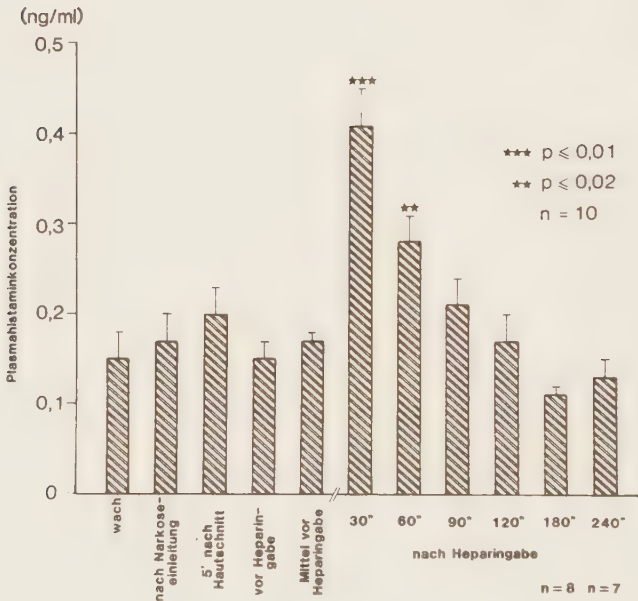


Abbildung 3: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration nach Bolusinjektion von 375 E/kg KG Heparin in den rechten Vorhof (Gruppe 1). Angegeben sind Mittelwerte, mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und Anzahl der ausgewerteten Proben je Abnahmezeitpunkt (n), soweit von der Gesamtfallzahl abweichend.
Signifikante Änderung zum Kontrollwert (K = Mittel vor Heparin-gabe):
* * * bei $p \leq 0,01$, * * bei $p \leq 0,02$.

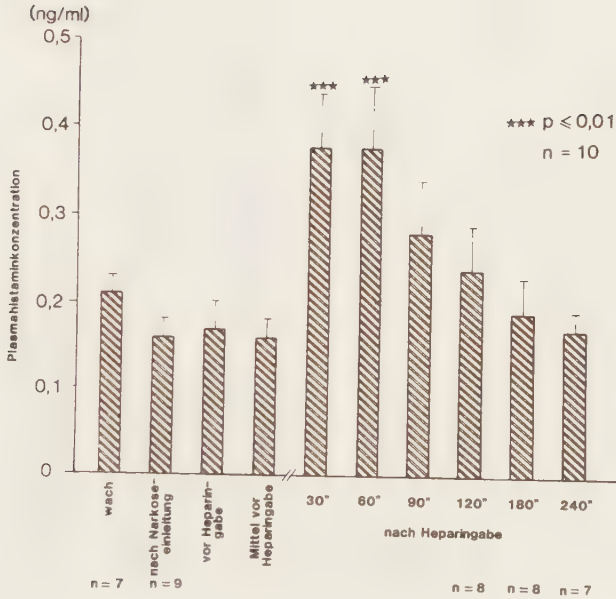


Abbildung 4: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration nach Bolusinjektion von 133 E/kg KG Heparin in den rechten Vorhof (Gruppe 2). Angegeben sind Mittelwerte, mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und Anzahl der ausgewerteten Proben je Abnahmezeitpunkt (n), soweit von der Gesamtfallzahl abweichend.
Signifikante Änderung zum Kontrollwert (K = Mittel vor Heparin-gabe):
* * * bei $p \leq 0,01$.

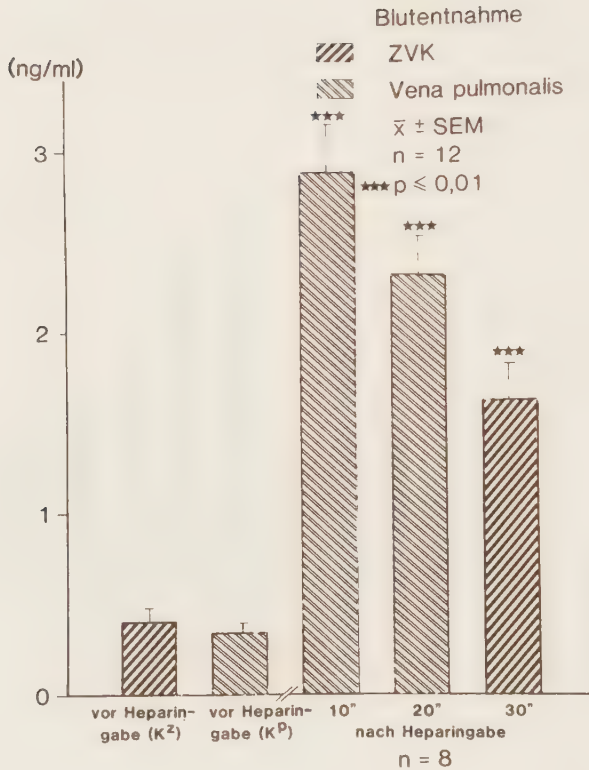


Abbildung 5: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration in der Vena pulmonalis und dem rechten Vorhof nach Bolusinjektion von 375 E/kg KG Heparin in den rechten Vorhof (Gruppe 3). Angegeben sind Mittelwerte, mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und Anzahl der ausgewerteten Proben je Abnahmezeitpunkt (n), soweit von der Gesamtfallzahl abweichend. Signifikante Änderung zum jeweiligen Kontrollwert (K^P bzw K^Z):
* * * bei $p \leq 0,01$.

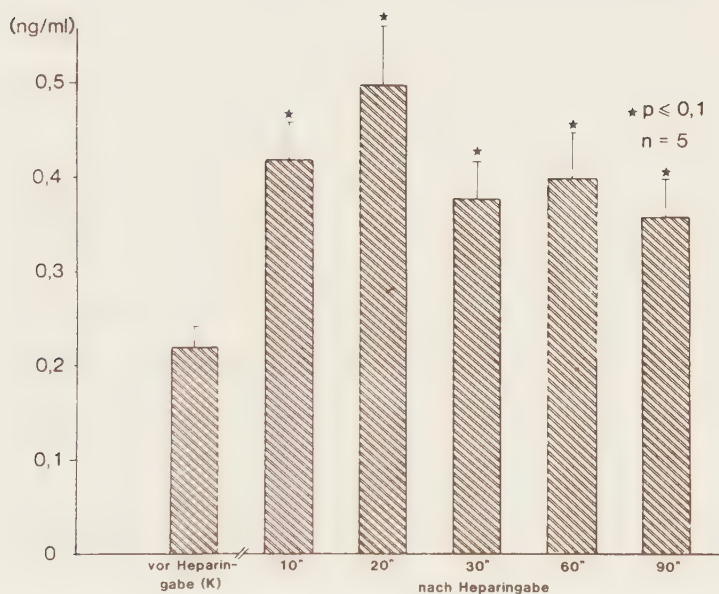


Abbildung 6: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration nach in-vitro-Zugabe von 5 Einheiten Heparin pro ml Blut (Gruppe 4). Angegeben sind Mittelwerte und mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Signifikante Änderung zum Kontrollwert (K = vor Heparin-gabe):
* bei $p \leq 0,10$.

Probenentnahme	$\bar{x}$	$\pm$	SEM	n
1) wach	0,15	$\pm$	0,03	10
2) nach Narkoseeinleitung	0,17	$\pm$	0,03	10
3) 5' nach Hautschnitt	0,20	$\pm$	0,03	10
4) vor Heparin-gabe	0,15	$\pm$	0,02	10
5) Mittel vor Heparin-gabe K = (2)+3)+4)) : 3	0,17	$\pm$	0,01	10
6) 30'' nach Heparin-gabe	0,41	$\pm$	0,04 * * *	10
7) 60'' nach Heparin-gabe	0,28	$\pm$	0,03 * *	10
8) 90'' nach Heparin-gabe	0,21	$\pm$	0,03	10
9) 120'' nach Heparin-gabe	0,17	$\pm$	0,03	10
10) 180'' nach Heparin-gabe	0,11	$\pm$	0,01	8
11) 240'' nach Heparin-gabe	0,13	$\pm$	0,02	7

Tabelle 3: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration nach Bolusinjektion von 375 E/kg KG Heparin in den rechten Vorhof (Gruppe 1). Angegeben sind Mittelwerte, mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm$ SEM) und Anzahl der ausgewerteten Proben je Abnahmezeitpunkt (n). Signifikante Änderung zum Kontrollwert (K): * * * bei $p \leq 0,01$, * * bei $p \leq 0,02$. Plasmahistaminkonzentration in ng/ml.

Probenentnahme	$\bar{x}$	$\pm$	SEM	n
1) wach	0,21	$\pm$	0,02	7
2) nach Narkoseeinleitung	0,16	$\pm$	0,02	9
3) vor Heparin-gabe	0,17	$\pm$	0,03	10
4) Mittel vor Heparin-gabe K = (2) + 3)) : 2	0,16	$\pm$	0,02	10
5) 30' ' nach Heparin-gabe	0,38	$\pm$	0,06 * * *	10
6) 60' ' nach Heparin-gabe	0,38	$\pm$	0,07 * * *	10
7) 90' ' nach Heparin-gabe	0,28	$\pm$	0,06	10
8) 120' ' nach Heparin-gabe	0,24	$\pm$	0,05	8
9) 180' ' nach Heparin-gabe	0,19	$\pm$	0,04	8
10) 240' ' nach Heparin-gabe	0,17	$\pm$	0,02	7

Tabelle 4: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration nach Bolusinjektion von 133 E/kg KG Heparin in den rechten Vorhof (Gruppe 2). Angegeben sind Mittelwerte, mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und Anzahl der ausgewerteten Proben je Abnahmezeitpunkt (n). Signifikante Änderung zum Kontrollwert (K): * * * bei $p \leq 0,01$. Plasmahistaminkonzentration in ng/ml.

Probenentnahme	$\bar{x}$	$\pm$	SEM	n
1) vor Heparin-gabe (K^I) Entnahme aus ZVK	0,41	$\pm$	0,07	12
2) vor Heparin-gabe (K^P) Entnahme aus V. pulmonalis	0,35	$\pm$	0,04	12
3) 10'' nach Heparin-gabe Entnahme aus V. pulmonalis	2,89	$\pm$	0,26 * * *	12
4) 20'' nach Heparin-gabe Entnahme aus V. pulmonalis	2,33	$\pm$	0,22 * * *	8
5) 30'' nach Heparin-gabe Entnahme aus ZVK	1,62	$\pm$	0,21 * * *	12

Tabelle 5: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration in der Vena pulmonalis und dem rechten Vorhof nach Bolusinjektion von 375 E/kg KG Heparin in den rechten Vorhof (Gruppe 3). Angegeben sind Mittelwerte, mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und Anzahl der ausgewerteten Proben je Abnahmezeitpunkt (n). Signifikante Änderung zum jeweiligen Kontrollwert (K^P bzw K^I): * * * bei $p \leq 0.01$.
Plasmahistaminkonzentration in ng/ml.

Probenentnahme	$\bar{x}$	$\pm$	SEM	n
1) vor Heparin-gabe (K)	0,22	$\pm$	0,02	5
2) 10' ' nach Heparin-gabe	0,42	$\pm$	0,04 *	5
3) 20' ' nach Heparin-gabe	0,50	$\pm$	0,06 *	5
4) 30' ' nach Heparin-gabe	0,38	$\pm$	0,04 *	5
5) 60' ' nach Heparin-gabe	0,40	$\pm$	0,05 *	5
6) 90' ' nach Heparin-gabe	0,36	$\pm$	0,04 *	5

Tabelle 6: Verlauf der Plasmahistaminkonzentration nach in-vitro-Zugabe von 5 Einheiten Heparin pro ml Blut (Gruppe 4). Angegeben sind Mittelwerte, mittlere Standardabweichung ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) und Anzahl der ausgewerteten Proben je Abnahmezeitpunkt (n). Signifikante Änderung zum Kontrollwert (K): * bei $p \leq 0,10$. Plasmahistaminkonzentration in ng/ml.

4. DISKUSSION

4.1. Anstieg der Plasmahistaminspiegel nach Heparin- gabe

4.1.1. Ausmaß der Histaminfreisetzung

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß bei verschiedenen Dosierungen und Applikationsformen von Heparin ein signifikanter Anstieg der Plasmahistaminspiegel erfolgt.

Die jeweils gemessenen Ausgangswerte vor Heparin-gabe korrelieren dabei gut mit denen anderer Autoren, welche vergleichbar sensitive und spezifische Histaminbestimmungsmethoden verwenden (8, 23, 72, 73, 86, 120).

Nach Bolusinjektion sowohl hoher (Gruppe 1) als auch mittlerer (Gruppe 2) Heparindosen kommt es innerhalb von 30 Sekunden zu einer Verdopplung dieser Ausgangswerte, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven zu erkennen ist. Die dabei gemessenen maximalen Plasmahistaminkonzentrationen von 0,4 ng/ml erreichen jedoch nicht die von den meisten Autoren als kritische Grenze für das Auftreten klinisch faßbarer Reaktionen angesehene Schwelle von 1 ng/ml (23, 29, 72, 73, 86). Da aber der jeweils erste Wert (30 Sekunden nach Heparin) in diesen Gruppen zugleich bereits der höchste ist, kann eine im Zeitraum vor der ersten Probenentnahme erfolgte, extremere Konzentrationserhöhung des Histamins nicht ausgeschlossen werden. Hierfür sprechen auch die Befunde der Gruppe 3, bei der die erste Probe bereits innerhalb von 10 Sekunden nach Heparinapplikation aus der Vena pulmonalis gewonnen wurde und dabei die höchsten in dieser Studie gemessenen Werte ergab. Die hier festgestellte mittlere

Plasmahistaminkonzentration von 2,9 ng/ml ist vergleichbar mit Werten, wie sie bei einer mittelschweren anaphylaktischen Reaktion gefunden werden (69,89).

An dieser Stelle sollte jedoch darauf hingewiesen werden, daß in der Gruppe 3 bereits die Ausgangswerte vor Heparin sowohl zentral- als auch pulmonalvenös nahezu doppelt so hoch ausfallen wie die der Vergleichsgruppen. Der 30-Sekundenwert bei Abnahme aus dem rechten Vorhof ist mit 1,62 ng/ml sogar um das Vierfache höher als die vergleichbaren Werte der Gruppen 1 und 2. Da die Behandlung der Proben in unseren Händen bis zur Übergabe an das Labor des Krankenhauses Rechts der Isar stets nach dem gleichen Schema durchgeführt wurde, könnte der Grund für die Abweichung der Ergebnisse der Gruppe 3 dort gelegen haben.

Der Umgang mit den Proben zur Histaminbestimmung ist stets problematisch und für das Ergebnis mit ausschlaggebend. Nach Angaben von LORENZ et al. als Autoren der Originalarbeit über die hier angewandte fluorometrische Histaminbestimmungsmethode führt eine fehlerhafte Probenbehandlung wie beispielsweise mangelhafte Kühlung nahezu immer zu falsch-positiven Werten (68,74).

Aus diesem oder einem anderen, von uns nicht beeinflussbaren Grund könnten die in Gruppe 3 gemessenen Werte als etwa um den Faktor 2-3 zu hoch angegeben sein.

Dennoch muß davon ausgegangen werden, daß die in der Vena pulmonalis nach Heparinapplikation gemessenen Histaminspiegel deutlich höher sind als die im rechten Vorhof bestimmten. Dies wird vor allem bei Betrachtung der prozentualen Änderung der Plasmahistaminkonzentration nach Heparingabe gegenüber dem jeweiligen Aus-

gangswert klar, wobei sich die Werte der Gruppe 3 dann deutlich von denen der anderen Versuchsgruppen abheben.

Die Ergebnisse der in-vitro-Versuche der Gruppe 4 korrelieren im Ausmaß der bestimmten Histaminspiegel gut mit denen der Gruppen 1 und 2. Es wird auch der Befund aus Gruppe 3 bestätigt, daß bereits 10 Sekunden nach Heparinapplikation ein signifikanter Anstieg der Histaminwerte erfolgt. Allerdings werden im Beobachtungszeitraum von 90 Sekunden nicht, wie in den Gruppen 1 und 2, die Ausgangswerte wieder erreicht.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die bevorzugte Lokalisation der das Histamin abbauenden Enzyme Diaminoxidase, Histaminmethyltransferase und Monoaminoxidase im Gastrointestinaltrakt, den Nieren und einer Reihe anderer menschlicher Gewebe sein (35). Die restliche, in den Leukocyten und im Plasma des abgenommenen Blutes vorhandene Enzymaktivität ist entsprechend geringer, und dadurch könnte der Histaminabbau verzögert ablaufen (90).

4.1.2. Mögliche Ursachen für den Anstieg der Plasmahistaminkonzentration

Prinzipiell sind als Ursache für die in allen Versuchsgruppen festgestellte Erhöhung der Plasmahistaminspiegel nach Heparingabe zwei Möglichkeiten in Betracht zu ziehen:

Entweder führt die Applikation des Heparins zu einer Freisetzung von Histamin aus körpereigenen, endogenen Speichern, oder aber exogen, zusammen mit dem Heparin zugeführtes Histamin ist in den gewonnenen Blutproben enthalten und wird fluorometrisch mitbestimmt.

4.1.2.1. Freisetzung von endogenem Histamin

Lokalisation der Histaminspeicher

Als Quelle für endogen freigesetztes Histamin kommen verschiedene Gewebe in Betracht, wobei die Speicherung dieses Mediators größtenteils in Gewebsmastzellen und basophilen Leukocyten erfolgt (90).

Beim Menschen ist vor allem das Bindegewebe entlang der Blut- und Lymphgefäße von Haut, Lunge und Intestinum reich an Mastzellen; in parenchymatösen Organen wie Leber, Niere und Herz findet man sie im Bereich der Gefäßadventitia (101,106). Jedoch scheint der Gehalt an Histamin bzw. die Anzahl von Mastzellen kein verlässlicher Parameter für die Menge des bei Immunreaktionen freigesetzten Histamins zu sein; die Ansprechbarkeit auf Stimuli der Mediatorfreisetzung ist bei den Mastzellen der einzelnen Gewebe unterschiedlich.

So kann erklärt werden, daß trotz relativ geringen Mastzellgehaltes des Herzmuskelgewebes eine Histaminfreisetzung von klinischer Relevanz im Herzen erfolgt. Diese Freisetzung erfolgt zum größten Teil in den Vorhöfen, wobei der rechte Vorhof den Hauptbeitrag zu leisten scheint (31,76).

Inwieweit die in unserer Studie erfolgte Heparinapplikation in den rechten Vorhof dort eine lokale Histaminfreisetzung bewirken kann, muß derzeit offen bleiben; die Zeit des Kontaktes zwischen Heparin und atrialen Endothelzellen dürfte jedenfalls extrem kurz sein. Die Passage des als Bolus in den rechten Vorhof injizierten Heparins durch die an Mastzellen besonders reiche Lungenstrombahn ist dagegen von längerer Dauer und entsprechend kann es hier zu einem intensiven Kontakt zwischen dem Antikoagulans und der Mastzelloberfläche

kommen. Die in dieser Studie gemessenen höheren Histaminkonzentrationen in der pulmonalen Ausstrombahn sprechen für eine Herkunft des Mediators aus den Mastzellen der Lunge.

Grundsätzlich kommen für die endogene Histaminfreisetzung zwei Mechanismen in Frage:

Zum einen die klassische, IgE-medierte Immunantwort vom Soforttyp (Typ 1), auch als anaphylaktische Reaktion bezeichnet, und zum anderen eine Histaminliberierung auf nicht-immunologischer Basis aufgrund chemischer Eigenschaften des "Liberators", oft unter dem Begriff der anaphylaktoiden Reaktion zusammengefaßt.

Histaminfreisetzung auf immunologischer Basis

Träger der physikochemischen und biologischen Eigenschaften allergischer Reaktionen ist der IgE-Antikörper, der nach Erstkontakt mit einem Antigen (wie z. B. Heparin) in großen Mengen produziert werden kann, und sich mit seinem Fc-Anteil an spezifische Rezeptoren von Mastzellen bindet. Bei einem neuerlichen Kontakt mit dem Antigen führt dessen Anlagerung an die spezifische Bindungsstelle des IgE-Antikörpers zu einem Zusammenfließen ("bridging") der vernetzten IgE-Moleküle an der Mastzelloberfläche.

Die nachfolgende Konformationsänderung der Fc-Anteile stellt nun entweder allein das für die Histaminsekretion notwendige Membransignal dar (50, 59, 90), oder sie bewirkt die Triggerung eines Signals zu einem zweiten "Rezeptor" innerhalb der Plasmamembran von einem "Effektor" im Bereich der C α 4-Region des Antikörpers aus (112).

Neben dieser IgE-vermittelten Immunreaktion könnte auch die ebenfalls zu den anaphylaktischen Mechanismen zählende Komplement-abhängige Histaminliberierung für die Erhöhung der Histaminspiegel nach Heparin verantwortlich sein.

Heparin würde demnach über den klassischen oder alternativen Weg der Komplement-Aktivierung zur Bildung der Anaphylatoxine C3a und C5a aus deren Vorstufen C3 und C5 führen. Diese Anaphylatoxine sind äußerst potente Histaminliberatoren, und zudem scheint die Komplement-abhängige Mediatorfreisetzung wesentlich weniger Zeit in Anspruch zu nehmen als die IgE-vermittelte, bei der die Angaben in der Literatur zwischen 15-20 (90) und 30-45 Sekunden (56) liegen.

Jedoch sind uns keine exakten Studien bekannt, die die Möglichkeit einer IgE-vermittelten Histaminfreisetzung in kürzerer Zeit, wie etwa in dem von uns beobachteten Zeitraum von 10 Sekunden, ausschließen.

Da alle in unsere Studie aufgenommenen Patienten vor dem cardiochirurgischen Eingriff zumindest während der obligatorischen Herzkatheteruntersuchung Kontakt mit kleineren Dosen von Heparin hatten, sind beide beschriebenen Möglichkeiten einer echten anaphylaktischen Reaktion als Ursache für die Histaminfreisetzung in Betracht zu ziehen.

Histaminfreisetzung auf non-immunologischer Basis

Für eine große Anzahl von Substanzen, darunter auch viele in der Anaesthesie verwendete Pharmaka, konnte bislang eine Histamin-liberierende Wirkung nachgewiesen werden (8, 9, 23, 29, 56, 70, 71, 72, 85, 86, 94, 96, 97, 122). Jedoch scheint es sich nur bei einem sehr geringen Teil

um echte anaphylaktische Reaktionen mit dem positiven Nachweis von Antikörpern zu handeln; in den meisten Fällen erfolgt die Freisetzung des Mediators auf nicht-immunologischer (pseudo-allergischer) Grundlage.

Über den möglichen Mechanismus dieser Form der Histaminfreisetzung gibt es in der Literatur bisher nur wenige konkrete Aussagen. Ein neueres Modell schlägt vor, daß diese "chemischen" Histaminliberatoren in der Lage sind, unter Umgehung der Immunglobuline direkt den oben bereits erwähnten zweiten "Rezeptor" innerhalb der Mastzellmembran zu stimulieren (112).

Demnach könnte das Heparin durch direkte Anlagerung an die Mastzellmembran zu dieser Form der Histaminexkretion führen.

Die Befunde von BABCOCK et al. (6) sowie LYNCH et al. (75), die im Zusammenhang mit der Heparin-assoziierten Thrombocytopenie (HAT) erhoben wurden, weisen in eine ähnliche Richtung. In beiden Studien wurden Heparin-abhängige Antikörper gegen Blutplättchen (S-PBIG) an deren Oberfläche nachgewiesen, wobei LYNCH et al. zeigen konnten, daß sich das Heparinmolekül an die selben Plättchen-Antigene wie eben diese Antikörper anlagert. Heparin könnte dort ebenfalls zu einer Konformationsänderung bestimmter Rezeptoren führen und so die Plättchenaggregation und Mediatorfreisetzung durch S-PBIG verstärken, wenn nicht erst ermöglichen.

Ähnliche katalytische Eigenschaften scheinen dem Heparin bei der Verstärkung diverser hämodynamischer Reaktionen nach Applikation von Protaminsulfat zuzukommen, wie sie von anderen Autoren ausführlich beschrieben ist (33, 84, 113, 121).

Daneben ist auch eine Komplementaktivierung durch Heparin aufgrund seiner chemischen Eigenschaften, im Gegen-

satz zu den oben beschriebenen immunologischen, in Betracht zu ziehen (112). Auch bei dieser nicht-immunologischen Komplementaktivierung führt die Bildung der Anaphylatoxine C3a und C5a zur Freisetzung des Histamins

Schließlich ist eine Histaminfreisetzung auf der Grundlage physiko-chemischer Eigenschaften beschrieben; Heparin könnte demzufolge unter Umständen nur durch seinen sauren pH-Wert von 6,4 zu einer solchen Librierung führen (112).

Konservierungsmittel und Kontamination

In dem von uns verwendeten "Heparin-Natrium Braun 25000 IE/5ml" ist wie in zahlreichen anderen i. v. zu applizierenden Pharmaka als Konservierungsmittel Benzylalkohol enthalten.

Es konnten diesem Konservierungsmittel in der Vergangenheit zahlreiche Hypersensitivitätsreaktionen nach Medikamentengabe zugeschrieben werden (3,5,27,41,62,109). Da es sich hierbei jedoch meist um Immunreaktionen vom verzögerten Typ (zellvermittelt, Typ IV) zu handeln scheint, und in eigenen, bislang unveröffentlichten Studien, eine Histaminfreisetzung mit hämodynamischen Veränderungen auch nach Gabe von konservierungsmittelfreiem Heparin nachgewiesen werden konnte, dürfte dem Benzylalkohol bei der in dieser Untersuchung beobachteten Histaminfreisetzung keine Bedeutung zukommen.

Allerdings sei an dieser Stelle auf eine neuere Studie von BOWLER et al. hingewiesen, bei der die Autoren hämodynamische Veränderungen nach Heparininjektion bei

cardiochirurgischen Patienten auf das Konservierungsmittel Chlorbutol zurückführen konnten (12).

Das pharmazeutisch verwendete Heparin wird auch heute noch durch Extraktion aus Rinderlunge oder Schweinedarmmucosa gewonnen.

Frühere Publikationen haben gezeigt, daß Heparin mit tierischen Proteinen kontaminiert sein kann, und führten deswegen die beobachteten Hypersensitivitätsreaktionen auf diese Kontamination zurück (17, 32, 40, 45, 81, 128).

Fremdeiweiß könnte sowohl über den Mechanismus der Anaphylaxie, als auch den der anaphylaktoiden Reaktion zu einer Histaminliberierung führen. Nach Angaben der Hersteller soll jedoch das heute verfügbare Heparin hochgradig gereinigt und daher frei von Kontaminaten wie tierischem Protein sein.

4.1.2.2. Zufuhr von exogenem Histamin

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, bildet das Heparinproteoglycan die Matrix der sekretorischen Granula in den Mastzellen, und entsprechende Histaminmengen sind physiologischerweise an das Heparin gebunden (53, 58, 106, 114, 119, 123). Es besteht also die Möglichkeit, daß der in unserer Studie beobachtete Anstieg der Plasmahistaminkonzentration durch zusammen mit dem Heparin zugeführtes, exogenes Histamin verursacht wird, das in Komplexbindung mit dem Antikoagulans vorliegt.

BOYCE konnte zeigen, daß beim Menschen bereits nach i. v.-Gabe von 10 µg Histamin als Bolus hämodynamische Veränderungen im Sinne eines Blutdruckabfalles und eines Herzfrequenzanstieges auftreten (13).

GINSBURG et al. konnten bei einigen ihrer Probanden Angina-pectoris-Anfälle mit einer Histamininfusion von 1 µg pro kg Körpergewicht und Minute über die Dauer von nur 3 Minuten provozieren (38).

LORENZ und Mitarbeiter schließlich zeigten durch direkte Messung der Plasmahistaminspiegel, daß Dosen von 0,6 µg exogen zugeführtem Histamin pro kg Körpergewicht einen Anstieg dieser Spiegel von 0,2 auf 1,5 - 2,0 ng/ml bewirken (72,73).

Selbst sehr geringe Mengen von im applizierten Heparin enthaltenem Histamin könnten also eine ausreichende Erklärung für die in unserer Studie beobachteten Histaminkonzentrationsanstiege bieten.

Die Tatsache, daß die Ergebnisse unserer Gruppe 4, bei der die Möglichkeit einer Histaminfreisetzung aus Gewebsmastzellen durch die Versuchsanordnung ausgeschlossen wurde, so eng mit denen der Gruppen 1 und 2 übereinstimmen, spricht erheblich für eine exogene Zufuhr des biogenen Amins.

Einschränkend sei an dieser Stelle erwähnt, daß bei der Versuchsanordnung der Gruppe 4 die noch im Blut befindlichen basophilen Leukozyten als Quelle des gefundenen Histamins ebenfalls in Frage kommen; jedoch scheint die Histaminfreisetzung aus Basophilen mehr Zeit in Anspruch zu nehmen und darüberhinaus quantitativ zu geringeren Änderungen der Plasmahistaminspiegel zu führen, als dies bei der Liberierung aus Mastzellen der Fall ist (46,90). Daher halten wir diese Zellart des zirkulierenden Blutes bei der Diskussion um die Herkunft des gemessenen Histamins für vernachlässigbar.

Für die Schnelligkeit des Histaminanstiegs findet sich bei der Theorie des exogen zugeführten Histamins ebenfalls eine befriedigende Erklärung:

Der oben beschriebene Heparin-Histamin-Komplex ist nur bei einem niedrigen pH-Wert stabil und dissoziiert in zunehmend alkalischem Milieu (123). Entsprechend könnte der plötzliche "pH-shift" der Heparinlösung (pH = 6,4) bei Kontakt mit menschlichem Blut (pH = 7,4) zu einer entsprechend raschen Histaminfreisetzung aus der Komplexbindung mit Heparin führen.

LORENZ et al. fanden bei der Anwendung der von ihnen erstmalig beschriebenen fluorometrischen Histaminbestimmungsmethode einen Histamingehalt im Heparin, welches sie ursprünglich ihren Proben zusetzten, der zu einem falsch positiven "Anstieg der Plasmahistaminspiegel" von bis zu 3 ng/ml führte (72). Dementsprechend werden für diese Methode nur noch die bereits erwähnten "Sarstedt-Monovetten" verwendet, welche ein Granulat aus hochgereinigtem Lithium-Heparin enthalten.

4.2. Hämodynamische Veränderungen nach Heparin-gabe als Folge der Histaminfreisetzung?

4.2.1. Erklärungen anderer Autoren

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wurde in früheren experimentellen Arbeiten ein direkter vasodilatativer (1,36,93) bzw. gefäßpermeabilisierender (16,78,79,124) Effekt des Heparins beobachtet. Alle neueren Studien an cardiochirurgischem Patienten-gut kommen darüberhinaus übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß nach Heparin-gabe ein Abfall des peripheren Widerstandes (SVR) erfolgt, und mit einer Ausnahme (60) wird auch ein Anstieg des cardiac index (CI) beobachtet (2,11,108,118).

Lediglich URBAN et al. bieten jedoch eine durch deren experimentelle Befunde bestätigte Erklärung an; im Zusammenhang mit den hämodynamischen Veränderungen nach Heparinapplikation stellen sie einen Abfall des ionisierten Calciums um 9% fest. Sie vermuten daher, daß eine Komplexbindung des ionisierten Calciums durch Heparin erfolgt und die nachfolgende Hypocalcämie zum SVR-Abfall führt. Tatsächlich bleiben bei deren Studie nach Vorgabe von 125 mg CaCl die beschriebenen Kreislaufeffekte des Heparins weitgehend aus (118). Die älteren Arbeiten von CAPRARO et al. (16) sowie CSABA und HORVATH (18) hatten bereits auf die Möglichkeit eines Calciumentzugs bzw. Calciumantagonismus durch Heparin hingedeutet.

BJORAKER und KETCHUM finden ihr Konzept, daß eine Thromboaggregation nach Heparingabe zur Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus den Plättchen führt, nicht bestätigt; die Plättchenzahlen in ihrer Studie bleiben konstant und es finden sich keine Anzeichen einer Aggregation. Immerhin ziehen sie jedoch neben anderen Vasodilatoren, welche aus den Thrombocyten freigesetzt werden könnten, das Histamin mit in Betracht (11). KONCHIGERI schlägt als Ursache des SVR-Abfalls eine "histaminähnliche Aktivität" des Heparins vor, ohne aber auf die Möglichkeit einer tatsächlichen Histaminbeteiligung einzugehen (60).

Lediglich einige ältere, pharmakologisch experimentelle Arbeiten haben sich noch mit dem Zusammenhang zwischen Heparin und Histamin auseinandergesetzt:

So beschrieben GREEN et al. eine histaminartige Wirkung von Heparin auf das Ileum von Meerschweinchen (42); SCHUSTER fand eine Förderung pharmakologisch induzierter Histaminfreisetzung durch Heparin bei Katzen (104),

und SCHMUTZLER beobachtete einen Aktivitätsanstieg der Histamin-abbauenden Enzyme Histaminase, Diaminoxidase und Benzylaminoxidase nach Heparinalgabe beim Menschen (103). Die naheliegende Möglichkeit, daß eine vorausgehende Histaminfreisetzung für diesen Aktivitätsanstieg verantwortlich sein könnte, wurde jedoch damals nicht von ihm in Erwägung gezogen.

4.2.2. Kreislauffeffekte des Histamins

Nach heutiger Ansicht werden die Kreislauffeffekte des Histamins über zwei Subtypen von spezifischen Rezeptoren vermittelt, die als H_1 - und H_2 -Rezeptoren bezeichnet werden.

Durch die Anwendung spezifischer H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten konnte in den letzten Jahren mehr Klarheit über die jeweilige Funktion der Rezeptortypen bei histamininduzierten Kreislaufveränderungen gewonnen werden.

Histamin führt an der peripheren Zirkulation zu einer Abnahme der SVR mit entsprechendem Blutdruckabfall. Hieran scheinen beide Rezeptortypen beteiligt zu sein, wobei experimentell ein zweiphasiger Verlauf der Hypotension nachzuweisen ist, deren erste Komponente vorwiegend durch H_1 -Rezeptorantagonisten aufgehoben werden kann; H_2 -Blocker vermögen die zweite, verzögerte Phase zu verhindern (13, 24, 88, 89).

Am Herzen selbst finden sich neben den bereits erwähnten Histamindepots auch beide Rezeptortypen für das biogene Amin (13, 14, 64, 117).

Die Zuordnung der verschiedenen Histaminwirkungen am menschlichen Herzen zu den beiden Subtypen hat jedoch

noch nicht zu ganz eindeutigen Ergebnissen geführt, so daß für detailliertere Aussagen auf die entsprechende Literatur verwiesen wird (7, 13, 14, 30, 31, 34, 37, 63, 64, 76, 77, 83, 87, 89, 98, 115, 116, 117).

Im allgemeinen besitzt Histamin einen positiv chronotropen Effekt, der durch direkte Einwirkung auf den Sinusknoten hervorgerufen zu werden scheint (117). Daneben ist eine Steigerung der Kontraktilität des Herzmuskels (positive Inotropie) durch Histamin zu beobachten, bei der die Aktivierung von cyclo-AMP sowie eine Regulierung der Calcium-Kanäle eine Rolle zu spielen scheint (14, 57, 117).

Faßt man diese hämodynamischen Befunde zusammen und vergleicht sie mit den nach Heparinapplikation beobachteten, so würde eine Histaminfreisetzung als alleinige Erklärung für die Kreislaufeffekte des Heparins ausreichen.

Dies gilt für den Abfall des peripheren Gefäßwiderstandes mit entsprechendem Absinken des Blutdruckes ebenso wie für den Anstieg des cardiac index (CI), welcher sowohl einen Kompensationsmechanismus als auch einen direkten, positiv inotropen Effekt des Histamins darstellen könnte.

Ähnliches kann für den Anstieg der Herzfrequenz postuliert werden, der ebenfalls bei einem Teil der Studien über hämodynamische Veränderungen nach Heparin beschrieben wurde (2, 11): Zum einen besteht die Möglichkeit einer reflektorischen Tachycardie nach SVR-Abfall, zum anderen kann eine direkte Histaminwirkung vorliegen.

Allerdings kann als Ursache der heparinbedingten Kreislaufveränderungen eine zusätzliche Beteiligung weiterer Mediatoren von Immunreaktion und Entzündung nicht aus-

geschlossen werden, deren Bedeutung beim Ablauf von anaphylaktischen und anaphylaktoiden Reaktionen zum Teil erst in jüngster Zeit etwas klarer geworden ist. Hier wären beispielsweise anzuführen als präformierte Mediatoren der neutrophil-chemotaktische Faktor (NCF-A) und bestimmte chemotaktische Peptide, sowie als neu generierte Mediatoren der thrombocytenaktivierende Faktor (PAF), die "slow reacting substance of anaphylaxis" (SRS-A), der Lipid-chemotaktische Faktor für neutrophile (NCF-A) und eosinophile (ECF-A) Granulocyten und schließlich die Prostaglandine (56, 59, 90, 106).

An dieser Stelle sei noch kurz auf zwei weitere Histaminwirkungen am Herzen hingewiesen, welche bei einer Freisetzung des Mediators nach Heparin-gabe bei cardiochirurgischen Patienten von Bedeutung sein könnten: Histamin kann am Herzen zu Arrhythmien führen (7, 63, 65, 66, 67, 107), indem es einerseits die Automatizität der Purkinje-Fasern erhöht und andererseits das vermehrte Auftreten von re-entry-Erregungen begünstigt (117). Weiterhin wurden nach Histamin Spasmen der Koronararterien beobachtet (14, 38, 39), deren Ursache eine kontraktionsfördernde Wirkung des Histamin auf die glatte Muskulatur der Herzkranzgefäße zu sein scheint (39). Beide Histamin-Effekte, Arrhythmogenität und Auslösung von Koronarspasmen, sind natürlich neben der ausgeprägten Hypotension gerade bei cardiochirurgischen Patienten kurz vor Beginn des cardiopulmonalen Bypasses unerwünscht.

4.3. Schlußfolgerungen

Bei kritischer Bewertung der aus unserer Studie vorliegenden Befunde können folgende Aussagen gemacht werden:

1. Nach Gabe von verschiedenen Dosen Heparin kommt es bei cardiochirurgischen Patienten zu einem hochsignifikanten Anstieg der Histaminkonzentration im Blutplasma.
2. Mit großer Wahrscheinlichkeit wird zusammen mit dem applizierten Heparin exogenes Histamin zugeführt, welches für einen Teil des Anstiegs der Plasmahistaminspiegel verantwortlich gemacht werden kann.
3. Darüberhinaus findet wohl auch eine heparininduzierte Freisetzung von endogenem Histamin statt, welche sich hauptsächlich an den Mastzellen der pulmonalen Strombahn abspielen dürfte.
4. Inwieweit der beobachtete Konzentrationsanstieg des Plasmahistamins als alleinige Ursache für die in verschiedenen Studien beschriebenen hämodynamischen Veränderungen nach Heparin-gabe in Frage kommt, kann noch nicht endgültig beantwortet werden; es sind dabei neben dem Histamin jedenfalls noch weitere Mediatorsubstanzen in Betracht zu ziehen.
5. Zur genaueren Eingrenzung des Histamins als Auslöser der hämodynamischen Effekte nach Heparin-gabe sind weiterführende Studien mit H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten erforderlich.
6. Da eine Histaminfreisetzung gerade für Risikopatienten wie Koronarkranke eine zusätzliche Gefährdung darstellt, sollten diese einem engmaschigen hämodynami-

schen Monitoring unterzogen werden, wenn sie Heparin als Bolusinjektion erhalten.

7. Zur Prophylaxe der beschriebenen, histaminmedierten Kreislaufreaktionen nach Heparin-gabe bieten sich verschiedene Möglichkeiten an:

- a) Vorgabe von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten müßte theoretisch die histaminspezifischen Reaktionen nach Heparin weitestgehend ausschalten können; zu diesem Thema sind weitere klinische Untersuchungen notwendig.
- b) Der Applikationsmodus von Heparin könnte geändert werden: Zum einen besteht die Möglichkeit einer langsameren Injektion, zum anderen kann das Heparin vor der Kanülierung direkt in die Aorta gespritzt werden. Durch sofortige Kanülierung wird die Voraussetzung für effiziente Volumenzufuhr geschaffen, um so einer peripheren Histaminwirkung begegnen zu können.
- c) Durch die Verwendung noch höhergradig gereinigter Heparine könnte die beschriebene Histaminfreisetzung (sowohl endo- als auch exogen bedingt) möglicherweise vermieden werden. Dabei müßte zunächst geklärt werden, inwieweit die pharmazeutische Industrie in der Lage ist, solche hochgereinigten Heparine zur Verfügung zu stellen, welche sich dann klinisch zu bewähren hätten.
- d) Schließlich können ein guter Hydratationszustand und effiziente Volumenzufuhr den durch die periphere Gefäßdilatation bedingten Abfall des arteriellen Mitteldruckes verhindern oder zumindest abmildern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung verschiedener Dosen und Applikationsformen von Heparin auf die Plasmahistaminkonzentrationen von 37 koronarchirurgischen Patienten untersucht.

Es konnte dabei gezeigt werden, daß die Gabe hoher und mittlerer Heparindosen in vivo zu einem signifikanten Anstieg der Plasmahistaminkonzentration führt, der im pulmonalvenösen Blut stärker ausgeprägt ist als im Blut aus dem rechten Vorhof.

Als Ursache dafür kommt eine exogene Zufuhr von Histamin, welches physiologisch in Komplexbindung mit Heparin vorliegt, in Frage, da bei Kontakt von menschlichem Blut mit Heparin in vitro ebenfalls ein Anstieg der Plasmahistaminkonzentration nachgewiesen werden konnte. Eine heparininduzierte endogene Histaminfreisetzung aus intrathorakal lokalisierten Mastzellen der Lungenstrombahn kommt für das nachgewiesene Plasmahistamin additiv in Betracht.

Der hier beobachtete Anstieg der Plasmahistaminspiegel dürfte ausreichen, um die in der Literatur beschriebenen hämodynamischen Veränderungen nach Heparinapplikation bei cardiochirurgischen Patienten als histaminbedingt zu erklären.

6. DANKSAGUNGEN

Es ist mir eine angenehme Pflicht, dem Direktor des Instituts für Anaesthesiologie der Universität München, Herrn Prof. Dr. K. Peter, für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und die Übernahme des Koreferates zu danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. N. Franke, meinem verehrten Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates.

Ganz besonderen Dank möchte ich Frau Dr. M. Adt für ihre stete Hilfsbereitschaft und unermüdliche Unterstützung beim experimentellen Teil und für die Anleitung bei der Fertigstellung dieser Arbeit aussprechen.

Ebenfalls zu großem Dank verpflichtet bin ich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. -J. Reimann (II. Medizinische Klinik der TU München) und seiner Laborassistentin Frau Wutte, die freundlicherweise die Histaminbestimmungen durchführten und damit diese Arbeit überhaupt ermöglichten.

Dank gebührt auch den Mitarbeitern der Herzchirurgischen Klinik der LMU München (Direktor: Prof. Dr. Dr. W. Klinner) für deren Mithilfe und Entgegenkommen bei der Abnahme der Blutproben.

Speziell darf ich Frau Fottner und Frau Schiffelholz sowie deren Mitarbeiterinnen für die stets geduldige Anleitung im Labor des Anaesthesiologischen Institutes sowie die gewissenhafte Anfertigung der graphischen Darstellungen meiner Arbeit danken.

Schließlich gilt mein Dank noch den Mitarbeiterinnen der Medizinischen Bibliothek im Klinikum Großhadern, Frau Jantschek und Frau Stocker, für deren freundliche Hilfe bei der Literaturbeschaffung.

7. LITERATUR

1. Abrahams, D.G., Howarth, S.
A peripheral action of heparin.
British Heart Journal 12, 429 (1950)
2. Adt, M. et al.
Hämodynamische Veränderungen nach Heparininjektion
bei aortocoronaren Bypassoperationen - Folge einer
Histaminfreisetzung.
Anästh. Intensivther. Notfallmed. 20, 321 (1985)
3. American Academy of Pediatrics
Inactive Ingredients in Pharmaceutical Products.
Committee on Drugs.
Pediatrics 76 (4), 635 (1985)
4. Ansell, J.E. et al.
Heparin-induced thrombocytopenia. What is its real
frequency?
Chest 88 (6), 878 (1985)
5. Atkinson, J.P. et al.
Studies on the stimulation of cAMP metabolism by
heparin solution containing benzyl alcohol.
J. of Cyclic Nucleotid Res. 2, 297 (1976)
6. Babcock, R.B., Dumper, C.W., Scharfman, W.B.
Heparin-induced immune thrombocytopenia.
New Engl. J. of Med. 295, No. 5, 237 (1976)
7. Bartlett, A.L.
The action of histamine on the isolated heart.
Br. J. Pharmacol. Chemother. 21, 450 (1963)

8. Beaven, M.A.
Anaphylactoid Reactions to Anesthetic Drugs.
Anesthesiology 55, 3 (1981)
9. Beaven, M.A.
Correspondence (letter in reply).
Anesthesiology 57, 425 (1982)
10. Bernstein, J.L.
Anaphylaxis to heparin sodium.
JAMA Vol.161 No.14, 1379 (1956)
11. Bjoraker, D.G., Ketchum, T.
Hemodynamic and platelet response to the bolus intravenous administration of porcine heparin.
Thromb. Haemostas. 49, 1 (1983)
12. Bowler, G.M. et al.
Sharp fall in blood pressure after injection of heparin containing chlorbutol (letter).
Lancet 1 (8485), 848 (1986)
13. Boyce, M.J.
Pharmacological characterization of cardiovascular histamine receptors in man in vivo.
Klin. Wochenschr. 60, 987 (1982)
14. Bristow, M.R., Ginsburg, R., Harrison, D.C.
Histamine and the human heart: the other receptor system.
Am. J. Cardiol. 49, 249 (1982)
15. Brohee, D., Neve, P.
Heparin side effects (letter).
Arch. Intern. Med. 144 (8), 1693 (1984)

16. Capraro, V., Marro, F., Valzelli, G.
Permeabilizing Effects of Heparin and Heparin-like
Substances.
Nature 182, 603 (1958)
17. Curry, N., Bardana, E.J., Pirofsky, B
Heparin sensitivity.
Arch. Intern. Med. Vol.132, 744 (1973)
18. Csaba, G., Horvath, C.
The effect of heparin and its components on frog
heart.
Biochemical Pharmacology 12, 1075 (1963)
19. Delezenne, C.
Rôle du foie dans l'action anticoagulante des ex-
traits d'organes.
C. R. Soc. Biol. 49, 228 (1897)
20. De Swiet, M. et al.
Prolonged heparin therapy in pregnancy causes bone
demineralization.
Br. J. Obstet. Gynaecol. 90, 1129 (1983)
21. Deutsch, E.
Klinische Anwendung der Antikoagulantien.
In: Anticoagulantien (F.Markwardt ed), Handbuch
der experimentellen Pharmakologie Bd.27, 312
(1971)
22. Diem, K., Lentner, C.
Wissenschaftliche Tabellen.
Documenta Geigy, 128 (1973)

23. Doenicke, A., Lorenz, W.
Histaminfreisetzung durch Arzneimittel.
Allgemeiner Überblick.
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten
(H. Doenicke und W. Lorenz eds), 5, Springer-
Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985)

24. Doenicke, A.
Anwendung von H₁- und H₂-Rezeptor-Antagonisten in
Anaesthesie und Chirurgie - Eine multizentrische
Studie.
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten
(H. Doenicke und W. Lorenz eds), 5, Springer-
Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985)

25. Doyon, M.
Rapports du foie avec la coagulation du sang.
J. Physiol. Pathol. gén. 14, 229 (1912)

26. Dukes, G.E. Jr. et al.
Transaminase Elevations in Patients Receiving
Bovine or Porcine Heparin.
Ann. Intern. Med. 100 (5), 646 (1984)

27. Edwards, E.K. Jr.
Allergic reactions to benzyl alcohol in a
sunscreen.
Cutis 28 (3), 332 (1982)

28. Engelberg, H.
Actions of heparin relevant to the prevention of
atherosclerosis.
In: Chemistry and Biology of Heparin (R.L. Lund-
blad et al. eds), 555, Elsevier North Holland Inc
(1981)

29. Ennis, M., Lorenz, W.
Hypersensitivity Reactions Induced by Anaesthetic and Plasma Substitutes.
Immunology and Immunopharmacology, ed. by J. Dean et al. Raven Press, New York (1985)
30. Feigen, G.A. et al.
Histamine Release and Intracellular Potentials During Anaphylaxis in the Isolated Heart.
Circulation Res. 8, 713 (1960)
31. Feigen, G.A., Prager, D.J.
Experimental cardiac anaphylaxis: physiological, pharmacologic and biochemical aspects of immune reactions on the isolated heart.
Am. J. Cardiol. 24, 474 (1969)
32. Fiser, W.P. et al.
A randomised study of beef lung and pork mucosal heparin in cardiac surgery.
Ann. Thorac. Surg. 35 (6), 615 (1983)
33. Fiser, W.P. et al.
Cardiovascular effects of protamine sulfate are dependent on the presence and type of circulating heparin.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 89 (1), 63 (1985)
34. Flacke, W. et al.
The actions of histamine on the mammalian heart.
J. Pharmac. Exp. Ther. 155, 271 (1967)

35. Forth, Wolfgang
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich
(1983)
36. Gilbert, N.C., Nalefski, L.A.
The effect of heparin and dicumarol in increasing
the coronary flow volume.
J. Lab. Clin. Med. 34, 797 (1949)
37. Ginsburg, R. et al.
Histamine Receptors in the Human Heart.
Life Sciences Vol. 26, 2245 (1980)
38. Ginsburg, R. et al.
Histamine provocation of clinical coronary artery
spasm: implications concerning pathogenesis of
variant angina pectoris.
American Heart Journal Vol. 102 Nr. 5, 819 (1981)
39. Ginsburg, R.
The Isolated Human Epicardial Coronary Artery.
Am. J. Cardiol. 52, 61A (1983)
40. Gotz, A.
Severe spontaneous hypersensitivity to heparin.
Ann. Intern. Med. 35, 919 (1951)
41. Grant, J.A. et al.
Unsuspected benzyl alcohol hypersensitivity.
N. Engl. J. Med. 306 (2), 108 (1982)
42. Green, J.P., Day, M., Roberts, M.
On the smooth muscle stimulating activity of pre-
parations of heparin.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 132, 58 (1961)

43. Griffiths, H.T., Liu, D.T.
Severe heparin osteoporosis in pregnancy.
Postgrad. Med. J. 60 (704), 424 (1984)
44. Hahn, P.F.
Abolishment of alimentary lipemia following injection of heparin.
Science 98, 19 (1943)
45. Harenberg, J. et al.
Allergische Hautreaktionen auf Heparin.
Phlebol. u. Proctol. 11, 195 (1982)
46. Harke, H.
Der Histamingehalt in Blutkonserven
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten
(A. Doenicke und W. Lorenz eds), 39, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985)
47. Hasegawa, G.R.
Heparin-induced skin necrosis.
Drug Intell. Clin. Pharm. 18 (4), 313 (1984)
48. Howell, W.H., Holt, E.
Two new factors in blood coagulation: heparin and pro-antithrombin.
Amer. J. Physiol. 47, 328 (1918)
49. Howell, W.H.
The purification of heparin and its presence in blood.
Amer. J. Physiol. 71, 553 (1924)
50. Ishizaka, T., Ishizaka, K.
Activation of Mast Cells for Mediator Release through IgE Receptors.
Prog. Allergy 34, 188 (1984)

51. Jaques, L.B.
Heparins - Anionic Polyelectrolyte Drugs.
Pharmacological Reviews 31 (2), 99 (1980)
52. Jorpes, J.E.
The early history of heparin.
Annals of The N.Y. Academy of Sciences 115, 392
(1964)
53. Jorpes, J.E.
Heparin.
In: Anticoagulantien (F. Markwardt ed), Handbuch
der experimentellen Pharmakologie Bd. 27, 143
(1971)
54. Kakkar, V.V. et al.
Efficacy of low doses of heparin in prevention of
deep-vein thrombosis after major surgery.
Lancet 2, 101 (1972)
55. Kaplan, J.A. (ed).
Cardiac Anesthesia
Grune & Stratton New York, London, Toronto (1979)
56. Kazimerczak, W., Diamant, B.
Mechanisms of histamine release in anaphylactic
and anaphylactoid reactions.
Prog. Allergy 24, 295 (1978)
57. Klein, J., Levey, G.S.
Activation of Myocardial Adenyl Cyclase by Hista-
mine in Guinea Pig, Cat and Human Heart.
The Journal of Clinical Investigation Vol. 50, 1012
(1971)

58. Kobayashi, Y.
Histamine binding of heparin.
Arch. Biochem. Biophys. 96, 20 (1962)
59. König, W. et al.
Biochemie der Mastzelle
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten
(A. Doenicke und W. Lorenz eds), 39, Springer-
Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985)
60. Konchigeri, H. N.
Hemodynamic effects of heparin in patients under-
going cardiac surgery.
Anesth. Analg. 63, 235 (1984)
61. Lasker, S. E.
The heterogeneity of heparin.
Fed. Proc. 36, 92 (1977)
62. Lazzarini, S.
Contact allergy to benzyl alcohol and isopropyl
palmitate, ingredients of topical corticosteroid.
Contact Dermatitis 8 (5), 349 (1982)
63. Levi, R.
Effects of exogenous and immunologically released
histamine on the isolated heart: a quantitative
comparison.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 182, 227 (1972)
64. Levi, R., Allan, G., Davecz, J. H.
Cardiac histamine receptors
Fedn. Proc. Fedn. Am. Soc. Exp. Biol. 35, 1942
(1976)

65. Levi, R., Guo, Z.G.
Roles of Histamine in Cardiac Dysfunction.
In: Advances in Histamine Research (B. Uvnäs, N. Tasaka eds), 213, Pergamon Press Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt (1981)
66. Levi, R. et al.
The arrhythmogenic actions of histamine on human atrial fibres.
Circulation Res. 49, 545 (1981)
67. Levi, R. et al.
Dysrhythmias caused by histamine release in guinea pig and human hearts.
Klin. Wochenschr. 60, 965 (1982)
68. Lorenz, W. et al.
A sensitive and specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 911 (1972)
69. Lorenz, W. et al.
Elevated plasma histamine concentration in surgery: causes and clinical significance.
Klin. Wochenschr. 52; 419 (1974)
70. Lorenz, W.
Histamine Release in Man.
Agents and Actions 5/5, 402 (1975)
71. Lorenz, W. et al.
Anaphylactoid reactions and histamine release by plasma substitutes: A randomized controlled trial in human subjects and in dogs.
Agents and Actions 8, 397 (1978)

72. Lorenz, W. et al.
The role of histamine in adverse reactions to intravenous agents.
In: Adverse Reactions of Anaesthetic Drugs (Thornton ed) Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1981)
73. Lorenz, W. et al.
Definition and classification of the histamine-release response to drugs in anaesthesia and surgery: Studies in the conscious human subject.
Klin. Wochenschr. 60, 896 (1982)
74. Lorenz, W. et al.
Histaminbestimmungsmethoden.
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten (H. Doenicke und W. Lorenz eds), 67, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985)
75. Lynch, D.M., Howe, S.E.
Heparin-Associated Thrombocytopenia: Antibody Binding Specificity to Platelet Antigens.
Blood 66 (5), 1176 (1985)
76. Mannaioni, P.F.
Physiology and Pharmacology of cardiac histamine.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 196, 64 (1972)
77. Masini, E., Blandina, P., Mannaioni, P.F.
Mast cell receptors controlling histamine release: Influences on the mode of action of drugs used in the treatment of adverse drug reactions.
Klin. Wochenschr. 60, 1031 (1982)

78. Matis, P.
Zur optimalen Durchführung gerinnungshemmender
Maßnahmen.
Arzneimittel-Forsch. 3, 613 (1953)
79. Matis, P. et al.
Vasoaktive Wirkungen der Antikoagulantien und
Fibrinolytika.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 13 (Suppl.), 109
(1965)
80. Matthias, F.R.
Unverträglichkeiten - speziell allergische Reak-
tionen - bei der Therapie und Prophylaxe von
Thromboembolien mit Heparin.
In: Probleme der low-dose Heparin-Thromboseprophy-
laxe, XXVI. Hamburger Symposium über Blutgerinnung
(V. Tilsner, F.R. Matthias eds), 183, Editiones
<Roche> (1983)
81. Matthias, F.R.
Blutgerinnungsstörungen.
265, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York,
Tokyo (1985)
82. McLean, J.
The thromboplastic action of cephalin.
Amer. J. Physiol. 41, 250 (1916)
83. McNeill, J.H.
Cardiac Histamine Receptors: Species and Regional
Differences.
In: Advances in Histamine Research (B. Uvnäs, K.
Tasaka eds), 233, Pergamon Press Oxford, New York,
Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt (1981)

84. Milne B. et al.
The haemodynamic effects of intraaortic versus intravenous administration of protamine for reversal of heparin in man.
Can. Anaesth. Soc. J. 30 (4), 347 (1983)
85. Moss. J. et al.
Role of Histamine in the Hypotensive Action of d-Tubocurarine in Humans.
Anesthesiology 55, 19 (1981)
86. Moss, J., Rosow, C.E.
Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans.
Anesthesiology 59, 330 (1983)
87. Owen, D.A.A.
Histamine receptors in the cardiovascular system.
Gen. Pharmac. Vol.8, 141 (1977)
88. Owen, D.A.A. et al.
The role of histamine in the cardiovascular system and in acute inflammatory response: A review of current evidence.
Proc. Symp. on H₂ Antagonists, Capri Italy, October 1979 (A. Torsoli, P.E. Luchelli, R.W. Brimblecombe eds), Excerpta Medica Amsterdam, Oxford, Princeton (1979)
89. Owen, D.A.A., Harvey, C.A., Boyce, M.J.
Effects of Histamine on the Circulatory System.
Klin. Wochenschr. 60, 972 (1982)

90. Parker, C.W.
Mediators: Release and Function.
In: Fundamental Immunology, ed. by W.E. Paul, 697,
Raven Press, New York (1984)
91. Pavek, K. et al.
Cardiovascular and respiratory mechanisms in anaphylactic and anaphylactoid shock reactions.
Klin. Wochenschr. 60, 941 (1982)
92. Philbin, D.M. et al.
The Use of H₁ and H₂ Histamine Antagonists with Morphine Anesthesia: A Double-blind Study.
Anesthesiology 55, 292 (1981)
93. Prèmont, M.
L'action vaso-dilatatrice de l'héparine.
Presse méd. 67, 433 (1959)
94. Reimann, H.-J., Tauber, R., Schmidt, U.
Histaminfreisetzung durch Kontrastmittel.
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten
(H. Doenicke und W. Lorenz eds), 54, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985)
95. Riley, J.F., West, G.B.
The presence of histamine in tissue mast cells.
J. Physiol. 120, 528 (1953)
96. Röher, H.D. et al.
Plasma histamine levels in patients in the course of several standard operations: Influence of anaesthesia, surgical trauma and blood transfusion.
Klin. Wochenschr. 60, 926 (1982)

97. Röher, H. D., Lorenz, W.
Histaminfreisetzung bei Standardoperationen: Überlegungen zur klinischen Relevanz.
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten (H. Doenicke und W. Lorenz eds), 165, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1985)

98. Rosow, C. E. et al.
Correlation of cardiovascular effects with increases in plasma histamine.
Anesthesiology 53 Suppl., 270 (1980)

99. Sachs, L.
Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1983)

100. Schaps, D. et al.
Untersuchungen über das Verhalten des zentralen Venendruckes bei unterschiedlichen Anaesthesiearten unter Gabe verschiedener, die Gerinnung beeinflussender Substanzen.
Anaesth. Intensivther. Notfallmed. 18 (1), 28 (1983)

101. Schauer, A.
Die Mastzelle - Morphologie und Funktionen.
In: Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten (H. Doenicke und W. Lorenz eds), 93, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1982)

102. Schmidt-Mülheim, A.
Beiträge zur Kenntnis des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung.
Du Bois-Reymond Arch. Physiol. 4, 33 (1880)

103. Schmutzler, W.
Das Verhalten der Histaminase, Diaminoxidase und Benzylaminooxidase im Blutplasma von Meerschweinchen und Mensch nach intravenöser Injektion von Heparin.
Klin. Wochenschr. 17, 953 (1968)
104. Schuster, J.
Der Einfluß der Heparinfreisetzung auf die Liberation von Histamin.
Arzneim. Forschg. 16, 1151 (1966)
105. Schwartz, K. A. et al.
Complications of heparin administration in normal individuals.
Am. J. Hematol. 19 (4), 355 (1985)
106. Schwartz, L. B., Austen, K. F.
Structure and Function of the Chemical Mediators of Mast Cells.
Prog. Allergy 34, 271 (1984)
107. Senges, J., Randolph, U., Katus, H.
Ventricular arrhythmias in cardiac anaphylaxis.
N.-S. Arch. Pharmakol. 300, 115 (1977)
108. Seltzer, J. L., Gerson, J. I.
Decrease in Arterial Pressure Following Heparin Injection Prior to Cardiopulmonary Bypass.
Acta Anaesth. Scand. 23, 575 (1979)
109. Shmunes, E.
Allergic dermatitis to benzylalcohol in an injectable solution.
Arch. Dermatol. 120 (9), 1200 (1984)

110. Simon, T.L.
Heparin kinetic studies.
In: Chemistry and Biology of Heparin (R.L. Lundblad et al. eds), 555, Elsevier North Holland Inc (1981)
111. Smith, J.P. et al.
Extracorporeal circulation in a patient with heparin-induced thrombocytopenia.
Anesthesiology 62 (3), 363 (1985)
112. Stanworth, D.R.
Current Concepts of Hypersensitivity.
Immunology and Immunopharmacology, ed. by J. Dean et al. Raven Press, New York (1985)
113. Stefaniszyn, H.J., Novick, R.J., Salerno, T.A.
Toward a better understanding of the hemodynamic effects of protamine and heparin interaction.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 87 (5), 678 (1984)
114. Stevens, R.L., Austen, K.F.
Proteoglycans of the mast cell.
Biochemistry of the Acute Allergic Reactions, 69, Alan R. Liss Inc., New York (1981)
115. Trendelenburg, U.
The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 130, 450 (1960)

116. Tryba, M., Zevounou, F., Zenz, M.
Prevention of histamine-induced cardiovascular reactions during the induction of anaesthesia following premedication with H₁- + H₂-antagonists
i.m.
Br. J. Anaesth. 58, 478 (1986)
117. Trzeciakowski, J.P., Levi, R.
Cardiac histamine: A mediator in search of a function.
Trends Pharmacol. Sci. 2, 14 (1981)
118. Urban, P. et al.
The hemodynamic effects of heparin and their relation to ionized calcium levels.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 91 (2), 303 (1986)
119. Uvnäs, B., Aborg, C.H., Bergendoff, A.
Storage of mast cells. Evidence for an ionic binding of histamine to protein carboxyls in the granule heparin protein complex.
Acta Physiol. Scand. 336 (Suppl), 3 (1970)
120. Vugman, I., Rocha e Silva, M.
Biological determination of histamine in living tissues and body fluids.
In: Histamine (M. Rocha e Silva ed), Handbook of Experimental Pharmacology Vol.18, Part 1, 81 (1966)
121. Wakefield, T.W., Whitehouse, W.M. Jr., Stanley, J.C.
Depressed cardiovascular function and altered platelet kinetics following protamine sulfate reversal of heparin activity.
Vasc. Surg. 1 (2), 346 (1984)

122. Watkins, J., Thornton, J.A.
Immunological and non-immunological mechanisms involved in adverse reactions to drugs.
Klin. Wochenschr. 60, 958 (1982)
123. Werle, E., Amann, R.
Über eine Bindung des Histamins an Heparin.
Die Naturwissenschaften 21, 583 (1955)
124. Witte, S.
Die Steigerung der Kapillarpermeabilität durch Blutgerinnungsstörungen.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 2, 146 (1958)
125. Wittnich, C., Dewar, M.L., Chiu, R.C.
Myocardial Protection: Heparin-Induced Free Fatty Acid Elevation During Cardiopulmonary Bypass and Its Prevention.
J. Surg. Res. 36 (6), 527 (1984)
126. Witzleb, E.
Funktionen des Gefäßsystems.
In: Physiologie des Menschen (R.F. Schmidt, G. Thews eds), 444, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1980)
127. Yolton, D.P., Kandel, J.S., Yolton, R.L.
Diagnostic pharmaceutical agents: side effects encountered in a study of 15,000 applications.
J. Am. Optom. Assoc. 51 (2), 113 (1980)
128. Zinn, W.J.
Side Reactions of Heparin in Clinical Practice.
Am. J. Cardiol. 14, 36 (1964)

8.

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Die Abkürzungen sind in alphabetischer Reihenfolge und, soweit sinnvoll, in Übersetzung angegeben.

AT III	Antithrombin III
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output
DIC	Disseminierte intravásale Gerinnung
ECC	Extrakorporale Zirkulation
ECF-A	Eosinophil-chemotaktischer Faktor
GIX	Glucose-Insulin-Kalium
HAT	Heparin-assoziierte Thrombocytopenie
LVEDP	Linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
NCF-A	Neutrophil-chemotaktischer Faktor
PAF	Thrombocytenaktivierender Faktor
SEM	Standard Error Of Means
S-PBIg	Serum Platelet-bindable Immunoglobulin
SRS-A	Slow Reacting Substance Of Anaphylaxis
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Tabelle 7: Verwendete Abkürzungen

9. LEBENS LAUF

Am 26. August 1959 wurde ich in München als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Bruno Weigand und seiner Ehefrau Erika, geb. Pelz, geboren.

Von 1966 bis 1970 besuchte ich hier die Volksschule und anschließend das Gymnasium, wo ich 1979 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommersemester 1980 begann ich an der Johann-Wolfgang von Goethe-Universität in Frankfurt am Main das Studium der Humanmedizin. Dieses Studium setzte ich im Wintersemester 1980/81 an der Ludwig-Maximilians-Universität in München fort und erlangte hier mit dem Bestehen der Ärztlichen Prüfung im Dezember 1986 die Approbation.

Derzeit bin ich am Anaesthesiologischen Institut der Universität München als Assistenzarzt tätig.

